

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
16. Januar 2003 (16.01.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 03/004020 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 31/4025**,  
31/427, C07D 207/34, 405/12, 401/12, 403/12, 233/90,  
417/12, 277/46, 213/82, 491/10, A61K 31/4178

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BOEHRINGER INGEL-  
HEIM PHARMA KG**; Binger Strasse 173, 55216  
Ingelheim am Rhein (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/07215

(22) Internationales Anmeldedatum:  
29. Juni 2002 (29.06.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
101 32 686.6 5. Juli 2001 (05.07.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG**  
[DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein  
(DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **PRIEPKE, Henning**  
[DE/DE]; Birkenharder Strasse 11, 88447 Warthausen  
(DE). **HAUEL, Norbert** [DE/DE]; Marderweg 12,  
88433 Schemmerhofen (DE). **DAHMAN, Georg**  
[DE/DE]; Bahnhofstrasse 14, 88448 Attenweiler (DE).  
**THOMAS, Leo** [DE/DE]; Georg-Schinbein-Strasse  
221, 88400 Biberach (DE). **MARK, Michael** [DE/DE];  
Hugo-Häring-Strasse 50, 88400 Biberach (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

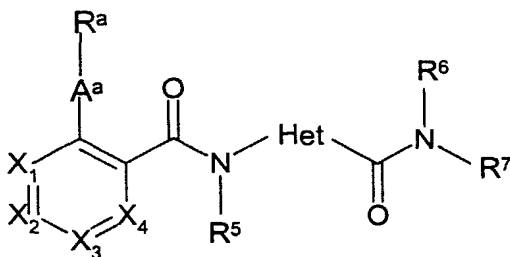
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: HETEROARYL CARBOXYLIC ACID AMIDES, THE PRODUCTION THEREOF AND THE USE OF THE SAME  
AS INHIBITORS OF THE MICROSOMAL TRIGLYCERIDE TRANSFER PROTEIN (MTP)

(54) Bezeichnung: HETEROARYLCARBONSÄUREAMIDE, IHRE HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS INHI-  
BITOREN DES MIKROSMALEN TRIGLYCERID-TRANSFERPROTEINS (MTP)



(I)

(57) Abstract: The invention relates to heteroaryl  
carboxylic acid amides of general formula (I)  
wherein A<sup>a</sup>, R<sup>a</sup>, X<sub>1</sub> to X<sub>4</sub>, Het and R<sup>5</sup> to R<sup>7</sup> are as  
defined in patent claim 1, and the isomers and salts of  
the same, especially the physiologically compatible  
salts thereof, representing valuable inhibitors of the  
microsomal triglyceride transfer protein (MTP). The  
invention also relates to pharmaceuticals containing  
said compounds, the use thereof and the production  
of the same.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung  
betrifft HeteroarylcARBONSÄUREamide der allgemeinen

Formel (I), in der A<sup>a</sup>, R<sup>a</sup>, X<sub>1</sub> bis X<sub>4</sub>, Het und R<sup>5</sup> bis R<sup>7</sup> wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Isomere und deren Salze, insbeson-  
dere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle Inhibitoren des mikrosomalen Triglyzerid-Transferproteins (MTP)  
darstellen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung sowie deren Herstellung.

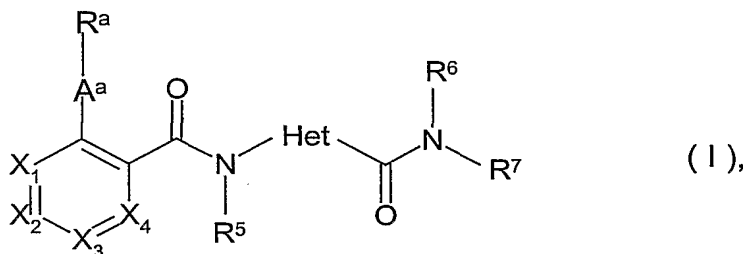


WO 03/004020 A1

HETEROARYLCARBONSÄUREAMIDE, IHRE HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS INHIBITOREN DES MIKROSMALEN TRIGLYCERID-TRANSFERPROTEINS (MTP)

---

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Heteroarylcarbonsäureamide der  
 5 allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und  
 deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle  
 pharmakologische Eigenschaften aufweisen, diese Verbindungen enthaltende Arznei-  
 10 mittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I stellen wertvolle Inhibitoren des  
 mikrosomalen Triglyzerid-Transferproteins (MTP) dar und eignen sich daher zur Sen-  
 15 kung der Plasmaspiegel der atherogenen Lipoproteine.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

X<sub>1</sub> die Gruppe CR<sup>1</sup>,

20 X<sub>2</sub> die Gruppe CR<sup>2</sup>,

X<sub>3</sub> die Gruppe CR<sup>3</sup> und

X<sub>4</sub> die Gruppe CR<sup>4</sup> oder

25 eine oder zwei der Gruppen X<sub>1</sub> bis X<sub>4</sub> jeweils ein Stickstoffatom und die restlichen  
 der Gruppen X<sub>1</sub> bis X<sub>4</sub> drei oder zwei der Gruppen CR<sup>1</sup> bis CR<sup>4</sup>,

- 2 -

wobei  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^4$  jeweils ein Wasserstoffatom oder

5 eine oder zwei der Gruppen  $R^1$  bis  $R^4$  unabhängig voneinander jeweils ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, eine Trifluormethyl-, Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe darstellen und die restlichen der Gruppen  $R^1$  bis  $R^4$  jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten,

10 wobei  $R^4$  zusätzlich zusammen mit  $R^5$  die Bedeutung einer  $-(CH_2)_n$ -Brücke annehmen kann, in der n die Zahl 1, 2 oder 3 darstellt, und

$A^a$  eine Bindung, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine -NH-, -N( $C_{1-3}$ -Alkyl)-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Carbonylgruppe,

15 eine der Gruppen  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-C\equiv C-$ ,  $-OCH_2-$ ,  $-CH_2O-$ ,  $-NH-CH_2-$ ,  $-CH_2-NH-$ ,  $-NH-CO-$ ,  $-CO-NH-$ ,  $-NH-SO_2-$  oder  $-SO_2-NH-$ ,

20 in denen ein an ein Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom oder/und ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom jeweils durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe ersetzt sein können und wobei ein Heteroatom der Gruppe  $A^a$  nicht mit einem Stickstoffatom einer 5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe  $R^a$  verknüpft ist,

25  $R^a$  eine Phenyl-, 1-Naphthyl- oder 2-Naphthylgruppe,

eine über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundene 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

30 eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-4}$ -Alkyl- oder  $C_{1-4}$ -Alkylcarbonylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

- 3 -

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und  
5 zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

10 wobei an die vorstehend erwähnten 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die so gebildeten bicyclischen Heteroarylgruppen über den heteroaromatischen oder carbocyclischen Teil gebunden sein können und

15 wobei die vorstehend genannten Phenyl- und Naphthylgruppen sowie die mono- und bicyclischen Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, durch eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Acetylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-acetylamino-, Propionylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-propionylamino-, Acetyl-, Propionyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonyl- oder  
20 Cyanogruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten, durch die vorstehend genannten Substituenten auch disubstituiert sein können, wobei die Substituenten  
25 gleich oder verschieden sein können,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe, wobei

30 jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrests durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, Phenyl-,

- 4 -

C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

5

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

10

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxycarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe substituiert oder

15

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

20

in einer 5-, 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -CH<sub>2</sub>- Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann oder

25

eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- Gruppe durch eine -CO-NR<sup>8</sup>- Gruppe ersetzt sein kann oder eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- Gruppe durch eine -CO-NR<sup>8</sup>-CO- Gruppe ersetzt sein kann,

30

wobei R<sup>8</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe darstellt,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-5</sub>-Alkylgruppe,

- 5 -

Het eine über zwei Kohlenstoffatome oder, sofern Het eine 2-bindige Pyrrolgruppe bedeutet, auch über ein Kohlenstoff- und das Imino-Stickstoffatom, wobei letzteres mit der benachbarten Carbonylgruppe in Formel (I) verknüpft ist, gebundene 5-gliedrige Heteroarylengruppe, die

eine durch die Gruppe  $R^9$  substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine durch die Gruppe  $R^9$  substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom,

wobei  $R^9$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-5}$ -Alkylgruppe, eine terminal durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- oder  $C_{1-5}$ -Alkoxy-carbonyl-aminogruppe substituierte  $C_{2-3}$ -Alkylgruppe, eine Carboxy- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Phenyl-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-5}$ -Alkylcarbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe bedeutet oder  $R^9$  zusammen mit  $R^6$  eine  $-(CH_2)_p$ -Brücke darstellt, in der p die Zahl 2 oder 3 bedeutet,

oder eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

oder eine 6-gliedrige Heteroarylengruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei die vorstehend genannten Heteroarylenreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine  $C_{1-5}$ -Alkylgruppe, durch eine  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)amino-, Acetylamino-, N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-acetylamino-, Propionylamino-, N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-propionylamino-, Acetyl-, Propionyl-, Benzoyl-,

- 6 -

C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-carbonyl- oder Cyanogruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als ein Heteroatom enthaltenden 5-gliedrigen monocyclischen Heteroarylresten, durch die vorstehend genannten Substituenten auch disubstituiert sein  
5 können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R<sup>6</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

R<sup>7</sup> eine C<sub>1-9</sub>-Alkylgruppe,

10

eine geradkettige oder verzweigte, einfach, zweifach oder dreifach ungesättigte C<sub>3-9</sub>-Alkenyl- oder C<sub>3-9</sub>-Alkynylgruppe, wobei die Mehrfachbindungen von der Stickstoff-Kohlenstoff-Bindung isoliert sind,

15 eine geradkettige C<sub>2-6</sub>-Alkylgruppe, die terminal durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine durch einen C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylrest substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, wobei

20 ein Wasserstoffatom in 3-Stellung des Cyclopentylrestes und in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrestes jeweils durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-5</sub>-Alkoxy-, C<sub>1-5</sub>-Alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Amino-, C<sub>1-5</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)amino-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, C<sub>1-5</sub>-Alkyl-carbonylamino-, Benzoylamino-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl,  
25 Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Benzoylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Phenylamino-carbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-carbonyl-, Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe ersetzt sein kann oder

30 jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrestes durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, Phenyl-(C<sub>1-3</sub>-al-

- 7 -

kyl)-carbonyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-aminocarbonyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-carbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-carbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

5

in einem 5- oder 6-gliedrigen Cycloalkylrest eine oder zwei durch mindestens eine Bindung voneinander und von der Position 1 getrennte Einfachbindungen jeweils mit einem Phenylrest kondensiert sein können, wobei in einem so gebildeten bi-oder tricyclischen Ringsystem das an das gesättigte Kohlenstoffatom in Position 1 gebundene Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)amino-carbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-carbonyl- oder C<sub>1-5</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe, in denen terminale Methylgruppen jeweils ganz oder teilweise fluoriert sein können, ersetzt sein kann,

10

15 eine gegebenenfalls durch eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, die

durch eine Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonylgruppe,

20

durch eine Phenyl-, 1-Naphthyl- oder 2-Naphthylgruppe,

durch eine über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundene 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

25

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonyl-, Phenylcarbonyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

30

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder



- 8 -

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

5

durch eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei an die vorstehend erwähnten 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die so gebildeten bicyclischen Heteroarylgruppen über den hetero-

10

wobei die vorstehend genannten Phenyl- und Naphthylgruppen sowie die mono- und bicyclischen Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-5</sub>-Alkoxy-carbonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Acetylamino-, Propionylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-benzoylamino-, Acetyl-, Propionyl-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonyl-, oder Cyanogruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten, durch die vorstehend genannten Substituenten auch disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

15

20

25

substituiert ist,

eine durch einen Phenylrest und eine Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

30

- 9 -

eine Phenyl-C<sub>2-5</sub>-alkenylen-CH<sub>2</sub>-, Phenyl-C<sub>2-5</sub>-alkinylen-CH<sub>2</sub>-, Heteroaryl-C<sub>2-5</sub>-alkenylen-CH<sub>2</sub>- oder Heteroaryl-C<sub>2-5</sub>-alkinylen-CH<sub>2</sub>-Gruppe, in denen ein Wasserstoffatom der Methylengruppe in Position 1 durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann und  
5 davon unabhängig der Phenylteil sowie der Heteroarylteil durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Phenyl-, Heteroaryl- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die Disubstitution durch zwei aromatische Gruppen ausgeschlossen ist,

10 wobei Heteroaryl eine über ein Kohlenstoff-oder Stickstoffatom gebundene 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe,  
15 ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe  
oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom  
oder

20 eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe  
und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

25 oder eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei an die vorstehend erwähnten 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylgruppen  
über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein  
30 kann und die so gebildeten bicyclischen Heteroarylgruppen über den  
heteroaromatischen oder carbocyclischen Teil gebunden sein können,

- 10 -

die im C<sub>1-3</sub>-Alkylteil gegebenenfalls durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl- oder C<sub>3-5</sub>-Cycloalkylgruppe substituierte Gruppe R<sup>b</sup>-A<sup>b</sup>-E<sup>b</sup>-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, in der

R<sup>b</sup> eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, C<sub>2-4</sub>-Alkenyl-, C<sub>2-4</sub>-Alkynyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Acetylamino-, Propionylamino-, Acetyl-, Propionyl-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonyl- oder Cyano-  
gruppen mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

über ein Kohlenstoffatom oder, sofern A<sup>b</sup> eine Bindung, eine -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Sulfonyl- oder Carbonylgruppe darstellt, auch über ein Stickstoffatom gebunden sein kann und die

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei an die vorstehend erwähnten 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die so gebildeten bicyclischen Heteroarylgruppen über den hetero-

5 aromatischen oder carbocyclischen Teil gebunden sein können,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, C<sub>2-4</sub>-Alkenyl-, C<sub>2-4</sub>-Alkynyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-,

10 Phenyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Acetyl-, Propionyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonyl- oder Cyanogruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten,

15 durch die vorstehend genannten Substituenten auch disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe, in der

20 ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrests durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfo-

25 nyl- oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in 3-Stellung einer Cyclopentylgruppe oder in 3- oder 4-Stellung einer Cyclohexyl- oder Cycloheptyl-

30 gruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentyl-, n-Hexylen-, 1,2-Ethylendioxy- oder 1,3-Propylendioxygruppe ersetzt sein können und in den so gebildeten

- 12 -

Ringen ein oder zwei Wasserstoffatome durch C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen ersetzt sein können,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

5

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

10

jeweils das Kohlenstoffatom in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Hydroxycarbonyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-, Phenyl-, 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-1,2,4-triazol-3-yl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe substituiert oder

15

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

20

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen oder in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentylen-, n-Hexylen-, 1,2-Ethylendioxy- oder 1,3-Propylendioxygruppe ersetzt sein können und in den so gebildeten Ringen ein oder zwei Wasserstoffatome durch C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen ersetzt sein können oder

25

30

- 13 -

in einer 5-, 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte  $-\text{CH}_2-$  Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann oder

5 eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte  $-(\text{CH}_2)_2-$  Gruppe durch eine  $-\text{CO}-\text{NR}^8-$  Gruppe ersetzt sein kann oder

eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte  $-(\text{CH}_2)_3-$  Gruppe durch eine  $-\text{CO}-\text{NR}^8-\text{CO}-$  Gruppe ersetzt sein kann,

wobei  $\text{R}^8$  ein Wasserstoffatom oder eine  $\text{C}_{1-3}$ -Alkylgruppe darstellt,

10

$\text{A}^b$  eine Bindung, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{-Alkyl})-$ , Sulfinyl-, Sulfonyl- oder eine Carbonylgruppe,

eine der Gruppen  $-\text{CH}_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $\text{NH}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ ,  
15  $-\text{NH}-\text{CO}-$ ,  $-\text{CO}-\text{NH}-$ ,  $-\text{NH}-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{SO}_2-\text{NH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$  oder  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ,

15

in denen ein an ein Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom oder/und ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom jeweils durch eine  $\text{C}_{1-3}$ -Alkylgruppe ersetzt sein können und wobei ein Heteroatom der Gruppe  $\text{A}^b$  nicht mit einem Stickstoffatom einer 5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe  $\text{R}^b$  verknüpft ist,

20

$\text{E}^b$  eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine  $\text{C}_{1-4}$ -Alkylgruppe, durch eine Trifluormethyl-, Hydroxy-,  $\text{C}_{1-3}$ -Alkoxy-, Fluor-methoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-,  $\text{C}_{1-3}$ -Alkylamino-,  
25 Di- $(\text{C}_{1-3}\text{-alkyl})$ amino-, Amino- $\text{C}_{1-3}\text{-alkyl}-$ ,  $\text{C}_{1-3}$ -Alkylamino- $\text{C}_{1-3}\text{-alkyl}-$ , Di- $(\text{C}_{1-3}\text{-alkyl})$ amino- $\text{C}_{1-3}\text{-alkyl}-$ , Acetylamino-, Propionylamino-, Acetyl-, Propionyl-, Carboxy-,  $\text{C}_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl-,  $\text{C}_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl- $\text{C}_{1-3}\text{-alkyl}-$ , Aminocarbonyl-,  $\text{C}_{1-3}$ -Alkylamino-carbonyl-, Di- $(\text{C}_{1-3}\text{-alkyl})$ amino-carbonyl- oder  
30 Cyanogruppe substituierte Phenylengruppe,

30

- 14 -

die im C<sub>1-3</sub>-Alkylteil gegebenenfalls durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl- oder C<sub>3-5</sub>-Cycloalkylgruppe substituierte Gruppe R<sup>c</sup>-A<sup>c</sup>-E<sup>c</sup>-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, in der

5 R<sup>c</sup> die vorstehend für R<sup>b</sup> erwähnten Bedeutungen annimmt, wobei eine Bezugnahme auf A<sup>b</sup> durch eine Bezugnahme auf A<sup>c</sup> zu ersetzen ist,

A<sup>c</sup> die vorstehend für A<sup>b</sup> erwähnten Bedeutungen annimmt, wobei eine Bezugnahme auf R<sup>b</sup> durch eine Bezugnahme auf R<sup>c</sup> zu ersetzen ist,

10 E<sup>c</sup> eine über zwei Kohlenstoffatome oder über ein Kohlenstoffatom und ein Imino-Stickstoffatom gebundene 5-gliedrige Heteroarylengruppe, wobei das Iminostickstoffatom der Heteroarylengruppe nicht mit einem Heteroatom der Gruppe A<sup>c</sup> verknüpft ist und wobei die Heteroarylengruppe

15 eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom  
20 oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

25 ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

oder eine 6-gliedrige Heteroarylengruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

30 wobei an die vorstehend erwähnten 5-gliedrigen, ein oder zwei Heteroatome enthaltenden Heteroarylengruppen sowie an die vorstehend erwähnten 6-gliedrigen Heteroarylengruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome

- 15 -

ein Phenylring ankondensiert sein kann und die so gebildeten bicyclischen Heteroarylengruppen über den heteroaromatischen oder/und den carbocyclischen Teil gebunden sein können,

5 und wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heteroarylene-  
reste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch  
eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, durch eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-,  
C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Acetylamino-,  
Propionylamino-, Acetyl-, Propionyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-,  
10 C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

oder R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> zusammen eine n-Alkylen-Brücke mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, in  
der

15 ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein  
können oder/und

eine -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gruppe durch eine 1,2-verknüpfte Phenylengruppe ersetzt sein  
kann, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-,  
20 Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-al-  
kyl)amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Acetyl-, Propionyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-  
carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Cyano-, Phenyloxy- oder  
Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei eine  
Disubstitution mit der letztgenannten Gruppe ausgeschlossen ist,

25 wobei die vorstehend genannten Phenyloxy- und Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe im  
Phenylteil ihrerseits durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine  
C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-,  
C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Acetylamino-, oder Cyanogruppe  
30 substituiert sein können,



- 16 -

oder jeweils das Kohlenstoffatom in Position 3 einer n-Pentyl- oder n-Hexylgruppe durch eine terminal durch eine Phenyl-, Cyano-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino- oder eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, durch eine Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, N-C<sub>1-3</sub>-Alkyl-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe monosubstituiert oder durch eine Phenylgruppe und eine Cyano-, Hydroxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe disubstituiert sein kann oder

die Methylengruppe in Position 3 einer n-Pentyl- oder n-Hexylgruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

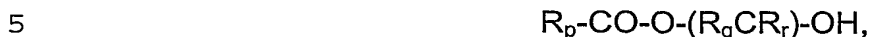
eine Methylengruppe in Position 1 in einer n-Butyl-, n-Pentyl- oder n-Hexylgruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

wobei die bei der Definition der vorstehend genannten Reste als unsubstituiert oder monosubstituiert erwähnten Phenylgruppen sowie aromatischen oder heteroaromatischen Molekülteile, sofern nichts anderes erwähnt wurde, im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen, durch Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Acetyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Cyanogruppen substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die resultierenden aromatischen Gruppen und Molekülteile maximal disubstituiert sind,

die Wasserstoffatome in den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten C<sub>1-3</sub>-Alkyl- und Alkoxygruppen teilweise oder ganz durch Fluoratomer ersetzt sein können und

- 5 die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Alkylteile mit mehr als zwei Kohlenstoffatomen geradkettig oder verzweigt sein können, soweit nichts anderes erwähnt wurde.
- 10 Die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen können durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein,
- 15 desweiteren können die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein und somit in Form eines Prodrug-Restes vorliegen. Derartige Gruppen werden beispielsweise in der WO 98/46576 und von N.M. Nielsen et al. in International Journal of Pharmaceutics 39, 75-85 (1987) beschrieben.
- 20 Unter einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ist beispielsweise eine Hydroxymethylgruppe, eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alkoholische Teil vorzugsweise ein C<sub>1-6</sub>-Alkanol, ein Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkanol, ein C<sub>3-9</sub>-Cycloalkanol, wobei ein C<sub>5-8</sub>-Cycloalkanol zusätzlich durch ein oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C<sub>5-8</sub>-Cycloalkanol, in dem eine Methylengruppe
- 25 in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxycarbonyl- oder C<sub>2-6</sub>-Alkanoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkanolteil zusätzlich durch ein oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C<sub>4-7</sub>-Cycloalkenol, ein C<sub>3-5</sub>-Alkenol, ein Phenyl-C<sub>3-5</sub>-alkenol, ein C<sub>3-5</sub>-Alkinol oder Phenyl-
- 30 C<sub>3-5</sub>-alkinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, ein C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkanol, ein Bicycloalkanol mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoff-

atomen, das im Bicycloalkylteil zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzfuranol oder ein Alkohol der Formel



in dem

R<sub>p</sub> eine C<sub>1-8</sub>-Alkyl-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>1-8</sub>-Alkyloxy-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyloxy-, Phenyl- oder Phenyl- C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

10

R<sub>q</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

R<sub>r</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe darstellen,

15 unter einer unter physiologischen Bedingungen negativ geladenen Gruppe beispielsweise eine Tetrazol-5-yl-, Phenylcarbonylaminocarbonyl-, Trifluormethylcarbonylaminocarbonyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, Benzylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino-, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonylaminocarbonyl-, Phenylsulfonylaminocarbonyl-, Benzylsulfonylaminocarbonyl- oder Perfluor-C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonylaminocarbonylgruppe  
20

und unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppen  
25 mono- oder disubstituierte Phenylcarbonylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine Pyridinoylgruppe oder eine C<sub>1-16</sub>-Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine 3,3,3-Trichlorpropionyl- oder Allyloxycarbonylgruppe, eine C<sub>1-16</sub>-Alkoxycarbonyl- oder C<sub>1-16</sub>-Alkylcarbonyloxygruppe, in denen Wasserstoffatome ganz oder teilweise  
30 durch Fluor- oder Chloratome ersetzt sein können, wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexoxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxy-

- 19 -

carbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl-, Hexadecyloxycarbonyl-, Methylcarbonyloxy-, Ethylcarbonyloxy-, 2,2,2-Trichlorethylcarbonyloxy-, Propylcarbonyloxy-, Isopropylcarbonyloxy-, Butylcarbonyloxy-, tert. Butylcarbonyloxy-, Pentylcarbonyloxy-, Hexylcarbonyloxy-, Octylcarbonyloxy-,  
 5 Nonylcarbonyloxy-, Decylcarbonyloxy-, Undecylcarbonyloxy-, Dodecylcarbonyloxy- oder Hexadecylcarbonyloxygruppe, eine Phenyl- $C_{1-6}$ -alkoxycarbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine 3-Amino-propionylgruppe, in der die Aminogruppe durch  $C_{1-6}$ -Alkyl- oder  $C_{3-7}$ -Cycloalkylgruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder  
 10 verschieden sein können, eine  $C_{1-3}$ -Alkylsulfonyl- $C_{2-4}$ -alkoxycarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy- $C_{2-4}$ -alkoxy- $C_{2-4}$ -alkoxycarbonyl-,  $R_p$ -CO-O- $(R_qCR_r)$ -O-CO-,  $C_{1-6}$ -Alkyl-CO-NH- $(R_sCR_t)$ -O-CO- oder  $C_{1-6}$ -Alkyl-CO-O- $(R_sCR_t)$ - $(R_sCR_t)$ -O-CO-Gruppe, in denen  $R_p$  bis  $R_r$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,

15  $R_s$  und  $R_t$ , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder  $C_{1-3}$ -Alkylgruppen darstellen,

zu verstehen.

20 Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen  $X_1$  bis  $X_4$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,

25  $A^a$  eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine -NH-, -N( $C_{1-3}$ -Alkyl)-, Sulfonyl- oder Carbonylgruppe,

eine der Gruppen -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CO-, -CO-NH-, -NH-SO<sub>2</sub>- oder -SO<sub>2</sub>-NH-,

30 in denen ein an ein Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom oder/und ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom jeweils durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe ersetzt sein können und wobei ein Heteroatom der Gruppe

- 20 -

A<sup>a</sup> nicht mit einem Stickstoffatom einer 5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe R<sup>a</sup> verknüpft ist,

R<sup>a</sup> eine Phenylgruppe,

5

eine über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundene 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

10

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom enthält,

15

eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

20

wobei die vorstehend genannten Phenyl und Heteroarylgruppen im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, durch eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Acetylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-acetylamino-, Acetyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe, wobei

25

die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6-gliedrigen Cycloalkylrests durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonyl- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

30

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

- 21 -

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

5 jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

10 in einer 5-, 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -CH<sub>2</sub>- Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann oder

eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- Gruppe durch eine -CO-NR<sup>8</sup>- Gruppe ersetzt sein kann oder

15 eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- Gruppe durch eine -CO-NR<sup>8</sup>-CO- Gruppe ersetzt sein kann,

wobei R<sup>8</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe darstellt,

20 R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

**Het** eine über zwei Kohlenstoffatome gebundene 5-gliedrige Heteroarylengruppe, die

25 eine durch die Gruppe R<sup>9</sup> substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine durch die Gruppe R<sup>9</sup> substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom,

30 wobei R<sup>9</sup> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-5</sub>-Alkylgruppe, eine terminal durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino- oder C<sub>1-5</sub>-Alkoxy-carbonyl-aminogruppe substituierte -C<sub>2-3</sub>-Alkylgruppe, eine

- 22 -

Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Phenyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-5</sub>-Alkylcarbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe bedeutet oder R<sup>9</sup> zusammen mit R<sup>6</sup> eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- Brücke darstellt, in der p die Zahl 2 oder 3 bedeutet,

5

oder eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

10

oder eine 6-gliedrige Heteroarylengruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei die vorstehend genannten Heteroarylenreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, durch eine Cyclopropyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Acetylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-acetylamino, Acetyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonylgruppe substituiert sein können,

15

20 R<sup>6</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe,

R<sup>7</sup> eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

eine geradkettige C<sub>2-6</sub>-Alkylgruppe, die terminal durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

25

eine durch einen C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylrest substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, wobei

ein Wasserstoffatom in 3-Stellung des Cyclopentylrestes und in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrestes jeweils durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkoxy-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, C<sub>1-5</sub>-Alkyl-carbonylamino-, Benzoylamino-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Benzoylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Phenyl-

30

- 23 -

amino-carbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-carbonyl-, Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe ersetzt sein kann oder

5 jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrestes durch eine gegebenenfalls durch eine Phenyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, Phenyl-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-carbonyl-, Phenylaminocarbonyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylamino-carbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-carbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-amino-carbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

10 in einem 5- oder 6-gliedrigen Cycloalkylrest eine oder zwei durch mindestens eine Bindung voneinander und von der Position 1 getrennte Einfachbindungen jeweils mit einem Phenylrest kondensiert sein können, wobei in einem so gebildeten bi-oder tricyclischen Ringsystem das an das gesättigte Kohlenstoffatom in Position 1 gebundene Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-,  
15 Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonyl- oder C<sub>1-5</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe, in denen terminale Methylgruppen jeweils ganz oder teilweise fluoriert sein können, ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,  
20 die

durch eine Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonylgruppe,

durch eine Phenyl-, 1-Naphthyl- oder 2-Naphthylgruppe,

25 durch eine über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundene 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe  
30 substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder



- 24 -

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom enthält,

5 durch eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei die vorstehend genannten Phenylgruppen sowie die Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine  
10 C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Acetylamino-, Acetyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-5</sub>-Alkoxy-carbonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonylgruppe monosubstituiert oder durch die  
15 vorstehend genannten Substituenten auch disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

substituiert ist,

20 eine durch einen Phenylrest und eine Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

eine Phenyl-C<sub>2-3</sub>-alkenyl-CH<sub>2</sub>- oder Phenyl-C<sub>2-3</sub>-alkinyl-CH<sub>2</sub>-Gruppe, in denen  
25 ein Wasserstoffatom der Methylengruppe in Position 1 durch eine Methylgruppe ersetzt sein kann und davon unabhängig der Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Phenyl-, Pyridyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, Pyrazolyl- oder Thiazolylgruppe substituiert sein kann,

30

die im C<sub>1-3</sub>-Alkylteil gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Gruppe R<sup>b</sup>-A<sup>b</sup>-E<sup>b</sup>-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, in der

- 25 -

$R^b$  eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Cyclopropyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)amino-, Acetyl-, 5 Acetyl-, Carboxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-amino-carbonyl-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)amino-carbonyl- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

10 eine 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

über ein Kohlenstoffatom oder, sofern  $A^b$  eine Bindung, eine  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-$ , Sulfonyl- oder Carbonylgruppe darstellt, auch über ein Stickstoffatom gebunden sein kann und die

15 eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe  
20 oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe  
und zwei Stickstoffatome oder

25 ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

30 wobei die vorstehend genannten Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine  $C_{1-4}$ -Alkyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-,

- 26 -

5 C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Acetyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-carbonylgruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten, durch die vorstehend genannten Substituenten auch disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe, in der

10 ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

15 die Methylengruppe in 4-Stellung eines Cyclohexylrests durch ein Sauerstoffatom, durch eine Sulfonylgruppe- oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

20 die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in 3-Stellung einer Cyclopentylgruppe oder in 3- oder 4-Stellung einer Cyclohexyl- oder Cycloheptylgruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentilen-, n-Hexylen-, 1,2-Ethylendioxy- oder 1,3-Propylendioxygruppe ersetzt sein können,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

25

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

30

- 27 -

jeweils das Kohlenstoffatom in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-, Phenyl- oder 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-1,2,4-triazol-3-ylgruppe substituiert oder

5 durch ein Sauerstoffatom, durch eine Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

10 die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen oder in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentylen-, n-Hexylen-, 1,2-Ethylen-dioxy- oder 1,3-Propylenedioxygruppe ersetzt sein können oder

15 in einer 5-, 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -CH<sub>2</sub>- Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann

20 A<sup>b</sup> eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-, Sulfonyl- oder eine Carbonylgruppe,

eine der Gruppen -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -C≡C-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CO-, -CO-NH-, -NH-SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-NH-,

25 in denen ein an ein Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom oder/und ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können und wobei ein Heteroatom der Gruppe A<sup>b</sup> nicht mit einem Stickstoffatom einer 5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe R<sup>b</sup> verknüpft ist, und

30

E<sup>b</sup> eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, durch eine Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Fluor-

- 28 -

methoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-,  
Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Acetylamino-, Acetyl-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-,  
C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-,  
Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonyl- oder Cyanogruppe substituierte Phenylengruppe  
5 bedeuten, oder

die Gruppe R<sup>c</sup>-A<sup>c</sup>-E<sup>c</sup>-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, in der

10 R<sup>c</sup> die vorstehend für R<sup>b</sup> erwähnten Bedeutungen annimmt, wobei eine  
Bezugnahme auf A<sup>b</sup> durch eine Bezugnahme auf A<sup>c</sup> zu ersetzen ist,

A<sup>c</sup> eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-, -NH-CO-,  
-CO-NH- oder Carbonylgruppe,

15 wobei ein Heteroatom der Gruppe A<sup>c</sup> nicht mit einem Stickstoffatom einer  
5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe R<sup>c</sup> verknüpft ist, und

20 E<sup>c</sup> eine über zwei Kohlenstoffatome oder über ein Kohlenstoffatom und ein  
Imino-Stickstoffatom gebundene 5-gliedrige Heteroarylengruppe, wobei das  
Iminostickstoffatom der Heteroarylengruppe nicht mit einem Heteroatom der  
Gruppe A<sup>c</sup> verknüpft ist und wobei die Heteroarylengruppe

25 eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe,  
ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe  
oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom  
oder

30 eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe  
und zwei Stickstoffatome oder

- 29 -

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

oder eine 6-gliedrige Heteroarylengruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

5

wobei die vorstehend genannten 5- und 6-gliedrigen Heteroarylenreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, durch eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können, bedeuten,

10

oder R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> zusammen eine n-Alkylen-Brücke mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen darstellen, in der

15

ein Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und eine -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gruppe durch eine 1,2-verknüpfte Phenylengruppe ersetzt sein kann, die durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Acetylamino-, Acetyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Cyanogruppe oder durch eine im Phenylteil gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Acetylamino- oder Cyanogruppe substituierte Phenyloxy- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert sein kann,

20

25

oder das Kohlenstoffatom in Position 3 einer n-Pentylengruppe durch eine terminal durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino- oder eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, durch eine Phenyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe monosubstituiert oder durch eine Phenylgruppe und eine Cyanogruppe disubstituiert sein kann oder

30

- 30 -

die Methylengruppe in Position 3 einer n-Pentylengruppe durch ein Sauerstoffatom, durch eine Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein  
5 kann,

bedeuten, wobei die bei der Definition der vorstehend genannten Reste als unsubstituiert oder monosubstituiert erwähnten Phenylgruppen sowie aromatischen oder heteroaromatischen Molekülteile, sofern nichts anderes erwähnt wurde, im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch  
10 eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, durch eine Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

15 die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Alkylteile mit mehr als zwei Kohlenstoffatomen geradkettig oder verzweigt sein können, soweit nichts anderes erwähnt wurde,

20 die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein können oder/und

25 die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können,

30 deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

- 31 -

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X<sub>1</sub> die Gruppe CR<sup>1</sup>,

5

X<sub>2</sub> die Gruppe CR<sup>2</sup>,

X<sub>3</sub> die Gruppe CR<sup>3</sup> und

10 X<sub>4</sub> die Gruppe CR<sup>4</sup> oder

eine der Gruppen X<sub>1</sub> bis X<sub>4</sub> ein Stickstoffatom und die restlichen der Gruppen X<sub>1</sub> bis X<sub>4</sub> drei der Gruppen CR<sup>1</sup> bis CR<sup>4</sup>,

15 wobei R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils ein Wasserstoffatom oder

eine oder zwei der Gruppen R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> unabhängig voneinander jeweils ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, eine Trifluormethyl-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe darstellen und die restlichen  
20 der Gruppen R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten,

wobei R<sup>4</sup> zusätzlich zusammen mit R<sup>5</sup> die Bedeutung einer -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Brücke annehmen kann, in der n die Zahl 1, 2 oder 3 darstellt, und

25 A<sup>a</sup> eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-, Sulfonyl- oder Carbonylgruppe oder eine über das Kohlenstoff- bzw. Schwefelatom mit der Gruppe R<sup>a</sup> in Formel (I) verknüpfte -NH-CH<sub>2</sub>-, -NH-CO-, -NH-SO<sub>2</sub>-Gruppe,

30 wobei ein Heteroatom der Gruppe A<sup>a</sup> nicht mit einem Stickstoffatom einer 5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe R<sup>a</sup> verknüpft ist,

R<sup>a</sup> eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe,



- 32 -

eine über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundene Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl- oder Thiazolylgruppe,

5 wobei ein Stickstoffatom der Pyrrolyl-, Pyrazolyl- und Imidazolylgruppe durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert sein kann und die Phenylgruppe sowie die vorstehend genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-  
10 oder Cyanogruppe substituiert sein können,

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

15 die Methylengruppe in Position 4 einer 6-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Methylgruppe substituiert oder durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

20 in einer Piperidinogruppe eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -CH<sub>2</sub>-Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann oder eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- Gruppe durch eine -CO-NR<sup>8</sup>- Gruppe ersetzt sein kann oder eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- Gruppe durch eine -CO-NR<sup>8</sup>-CO- Gruppe ersetzt sein kann,

25 wobei R<sup>8</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe darstellt,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

30 **Het** eine über zwei Kohlenstoffatome gebundene 5-gliedrige Heteroarylengruppe, die

- 33 -

eine durch die Gruppe  $R^9$  substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine durch die Gruppe  $R^9$  substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom enthält,

wobei  $R^9$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, eine terminal durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino- oder  $C_{1-4}$ -Alkoxy-carbonyl-aminogruppe substituierte  $-C_{2-3}$ -Alkylgruppe, eine Carboxy- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkylcarbonylgruppe bedeutet oder  $R^9$  zusammen mit  $R^6$  eine  $-(CH_2)_p$ -Brücke darstellt, in der p die Zahl 2 oder 3 bedeutet,

oder eine Pyridinyl- oder Pyrimidinylgruppe,

wobei die vorstehend genannten Heteroarylenreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Trifluormethyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)amino-, Acetyl-amino- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

$R^6$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe,

$R^7$  eine  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe,

eine geradkettige  $C_{2-6}$ -Alkylgruppe, die terminal durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine terminal durch einen  $C_{3-7}$ -Cycloalkylrest substituierte  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe, wobei

ein Wasserstoffatom in 4-Stellung eines Cyclohexylrestes durch eine  $C_{1-5}$ -Alkoxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy- $C_{1-3}$ -alkyl, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkoxy-methyl-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylamino-, Phenyl- $C_{1-2}$ -alkyl-carbonylamino-, Benzoylamino-, Phenylaminocarbonyl-, Phe-

- 34 -

nyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-aminocarbonyl-, Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe ersetzt sein kann oder

in einem Cyclopentylrest eine oder zwei durch mindestens eine Bindung voneinander und von der Position 1 getrennte Einfachbindungen jeweils mit einem Phenylrest kondensiert sein können, wobei in einem so gebildeten bi-oder tricyclischen Ringsystem das an das gesättigte Kohlenstoffatom in Position 1 gebundene Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-carbonylgruppe, in denen terminale Methylgruppen jeweils ganz oder teilweise fluoriert sein können, ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>3-5</sub>-Cycloalkylgruppe substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, die

durch eine Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonylgruppe oder

durch eine Phenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl- oder Isothiazolylgruppe,

wobei ein Stickstoffatom der Pyrrolyl-, Pyrazolyl- und Imidazolylgruppe durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann und die Phenylgruppe sowie die vorstehend genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

substituiert ist,

- 35 -

eine durch einen Phenylrest und eine Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

5 eine Phenyl-C<sub>2-3</sub>-alkinyl-CH<sub>2</sub>-Gruppe, in der ein Wasserstoffatom der Methylen-  
gruppe in Position 1 durch eine Methylgruppe ersetzt sein kann und davon unabhän-  
gig der Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-,  
Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Phenyl- oder Cyanogruppe substituiert sein kann,

10 die im C<sub>1-3</sub>-Alkylteil gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Gruppe  
R<sup>b</sup>-A<sup>b</sup>-E<sup>b</sup>-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, in der

15 R<sup>b</sup> eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine  
C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluor-  
methoxy-, Trifluormethoxy-, Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe  
substituierte Phenylgruppe,

eine 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

20 über ein Kohlenstoffatom oder, sofern A<sup>b</sup> eine Bindung darstellt, auch über  
ein Stickstoffatom gebunden sein kann und die  
eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe,  
ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

25 eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe  
oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom  
oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe  
und zwei Stickstoffatome oder

30 ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

- 36 -

eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei die vorstehend genannten Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino- oder Acetylaminogruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe und einen Substituenten ausgewählt aus Fluor, Chlor, Brom, C<sub>1-3</sub>-Alkyl, Trifluormethyl, Phenyl, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy und Trifluormethoxy auch disubstituiert sein können,

eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylgruppe, wobei

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in 3-Stellung einer Cyclopentylgruppe oder in 3- oder 4-Stellung einer Cyclohexylgruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentyl- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können,

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und

jeweils das Kohlenstoffatom in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-, Phenyl- oder 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-1,2,4-triazol-3-ylgruppe substituiert sein kann oder

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen oder in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentyl- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können,

- 37 -

A<sup>b</sup> eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -O-CH<sub>2</sub>-, Carbonyl-,  
-NH-CO- oder -CO-NH-Gruppe,

5 in denen ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom jeweils  
durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

E<sup>b</sup> eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine  
C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-,  
C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Acetylamino- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-  
10 carbonylgruppe substituierte Phenylengruppe bedeuten, oder

die Gruppe R<sup>c</sup>-A<sup>c</sup>-E<sup>c</sup>-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, in der

15 R<sup>c</sup> eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine  
C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Carboxy- oder  
C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Phenylgruppe oder

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

20 der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und

25 die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in Position 3 einer 5-  
gliedrigen oder in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylen-  
iminogruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentylen- oder 1,2-Ethylendioxygruppe  
ersetzt sein können,

30 A<sup>c</sup> eine Bindung,

E<sup>c</sup> eine über zwei Kohlenstoffatome gebundene 5-gliedrige Heteroarylengruppe,  
die

- 38 -

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe,  
ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

5 eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe  
oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom  
oder

10 eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe  
und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

15 oder eine Pyridinylen-, Pyridazinylen- oder Pyrimidinylengruppe,

wobei die vorstehend genannten 5- und 6-gliedrigen Heteroarylenreste im  
Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine  
C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-,  
C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Acetylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl- oder Cyanogruppe  
20 substituiert sein können, bedeutet,

oder R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> zusammen eine n-Alkylen-Brücke mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen  
darstellen, in der

25 ein Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und

eine -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gruppe durch eine gegebenenfalls durch eine Phenyloxy- oder  
Benzylgruppe substituierte 1,2-verknüpfte Phenylengruppe ersetzt sein kann,  
wobei

30

die Phenyloxy- oder Benzylgruppe im aromatischen Teil und die  
Phenylengruppe unabhängig voneinander durch ein Fluor-, Chlor- oder

- 39 -

Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-,  
Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-,  
Acetylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein  
können,

5

oder das Kohlenstoffatom in Position 3 einer n-Pentylengruppe durch eine termi-  
nal durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Acetylamino- oder  
N-(Methyl)-acetylaminogruppe oder eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-  
gruppe substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe monosubstituiert oder durch eine Phenyl-  
gruppe und eine Cyanogruppe disubstituiert sein kann,

10

bedeuten, wobei die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten  
Phenylgruppen, sofern nichts anderes erwähnt wurde, durch ein Fluor-, Chlor- oder  
Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, durch eine Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-,  
Trifluormethoxy-, Phenyl-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Acetylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-  
carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

15

die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Alkyl- und  
Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I  
enthaltenen Alkylteile mit mehr als zwei Kohlenstoffatomen geradkettig oder  
verzweigt sein können, soweit nichts anderes erwähnt wurde,

20

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen  
durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter  
physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein können  
oder/und

25

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und  
Iminogruppen jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können,

30

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und  
deren Salze,



- 40 -

insbesondere jedoch die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen

$X_1$  die Gruppe  $CR^1$ ,

5

$X_2$  die Gruppe  $CR^2$ ,

$X_3$  die Gruppe  $CR^3$  und

10  $X_4$  die Gruppe  $CR^4$  oder

eine der Gruppen  $X_1$  bis  $X_4$  ein Stickstoffatom und die restlichen der Gruppen  $X_1$  bis  $X_4$  drei der Gruppen  $CR^1$  bis  $CR^4$ ,

15 wobei  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^4$  jeweils ein Wasserstoffatom oder

eine oder zwei der Gruppen  $R^1$  bis  $R^4$  unabhängig voneinander jeweils ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, eine Trifluormethyl-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe darstellen und die restlichen  
20 der Gruppen  $R^1$  bis  $R^4$  jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten,

wobei  $R^4$  zusätzlich zusammen mit  $R^5$  die Bedeutung einer  $-(CH_2)_n$ -Brücke annehmen kann, in der n die Zahl 1, 2 oder 3 darstellt, und

25  $A^a$  eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-N(C_{1-3}\text{-Alkyl})-$ , Sulfonyl- oder Carbonylgruppe oder eine über das Kohlenstoff- bzw. Schwefelatom mit der Gruppe  $R^a$  in Formel (I) verknüpfte  $-NH-CH_2-$ ,  $-NH-CO-$ ,  $-NH-SO_2$ -Gruppe,

30 wobei ein Heteroatom der Gruppe  $A^a$  nicht mit einem Stickstoffatom einer 5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe  $R^a$  verknüpft ist,

$R^a$  eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe,

- 41 -

eine über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundene Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl- oder Thiazolylgruppe,

5 wobei ein Stickstoffatom der Pyrrolyl-, Pyrazolyl- und Imidazolylgruppe durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert sein kann und die Phenylgruppe sowie die vorstehend genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-  
10 oder Cyanogruppe substituiert sein können,

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

15 die Methylengruppe in Position 4 einer 6-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Methylgruppe substituiert oder durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

20 in einer Piperidinogruppe eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -CH<sub>2</sub>-Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann oder eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- Gruppe durch eine -CO-NR<sup>8</sup>- Gruppe ersetzt sein kann oder eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- Gruppe durch eine -CO-NR<sup>8</sup>-CO- Gruppe ersetzt sein kann,

25 wobei R<sup>8</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe darstellt,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

30 **Het** eine 2,4-verknüpfte Pyrrolylen- oder Imidazolylengruppe, die jeweils über die Position 2 an die benachbarte Carbonylgruppe der Formel I gebunden sind und die

- 42 -

an einem Stickstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert sind und im Kohlenstoffgerüst durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe oder eine Trifluormethylgruppe substituiert sein können,

5 R<sup>6</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

R<sup>7</sup> eine terminal durch einen C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylrest substituierte C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, wobei

10 ein Wasserstoffatom in 4-Stellung eines Cyclohexylrestes durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkoxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-methyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, Phenyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-carbonylamino-, Benzoylamino-, Phenylaminocarbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-aminocarbonyl-, Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe ersetzt sein kann oder

15 in einem Cyclopentylrest eine oder zwei durch mindestens eine Bindung voneinander und von der Position 1 getrennte Einfachbindungen jeweils mit einem Phenylrest kondensiert sein können, wobei in einem so gebildeten bi- oder tricyclischen Ringsystem das an das gesättigte Kohlenstoffatom in Position 1 gebundene Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-  
20 amino-carbonylgruppe, in denen terminale Methylgruppen jeweils ganz oder teilweise fluoriert sein können, ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>3-5</sub>-Cycloalkylgruppe substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, die

25

durch eine Phenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl- oder Isothiazolylgruppe,

30

wobei ein Stickstoffatom der Pyrrolyl-, Pyrazolyl- und Imidazolylgruppe durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann und die Phenylgruppe sowie die vorstehend genannten heteroaromatischen Gruppen

- 43 -

im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

substituiert ist,

eine durch einen Phenylrest und eine Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

eine Phenyl-C<sub>2-3</sub>-alkynyl-CH<sub>2</sub>-Gruppe, in der ein Wasserstoffatom der Methylengruppe in Position 1 durch eine Methylgruppe ersetzt sein kann und davon unabhängig der Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Phenyl- oder Cyanogruppe substituiert sein kann,

die im C<sub>1-3</sub>-Alkylteil gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Gruppe R<sup>b</sup>-A<sup>b</sup>-E<sup>b</sup>-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, in der

R<sup>b</sup> eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Phenylgruppe,

eine 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

über ein Kohlenstoffatom oder, sofern A<sup>b</sup> eine Bindung darstellt, auch über ein Stickstoffatom gebunden sein kann und die eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

- 44 -

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

5 eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

10 eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei die vorstehend genannten Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-  
15 (C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino- oder Acetylaminogruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe und einen Substituenten ausgewählt aus Fluor, Chlor, Brom, C<sub>1-3</sub>-Alkyl, Trifluormethyl, Phenyl, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy und Trifluormethoxy auch disubstituiert sein können,

20

eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylgruppe, wobei

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in 3-Stellung einer Cyclopentylgruppe oder in 3- oder 4-Stellung einer Cyclohexylgruppe durch eine  
25 n-Butylen-, n-Pentilen- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können,

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

30

ein Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und

- 45 -

jeweils das Kohlenstoffatom in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-, Phenyl- oder 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-1,2,4-triazol-3-ylgruppe substituiert sein kann oder

5 die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen oder in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentylen- oder 1,2-Ethyldioxygruppe ersetzt sein können,

10 A<sup>b</sup> eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -O-CH<sub>2</sub>-, Carbonyl-, -NH-CO- oder -CO-NH-Gruppe,

in denen ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

15

E<sup>b</sup> eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Acetylamino- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Phenylengruppe bedeuten, oder

20

die Gruppe R<sup>c</sup>-A<sup>c</sup>-E<sup>c</sup>-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, in der

R<sup>c</sup> eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Carboxy- oder  
25 C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Phenylgruppe oder

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

30

ein Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und

- 46 -

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen oder in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentylen- oder 1,2-Ethyendioxygruppe ersetzt sein können,

5

A<sup>c</sup> eine Bindung,

E<sup>c</sup> eine über zwei Kohlenstoffatome gebundene 5-gliedrige Heteroarylengruppe, die

10

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

15

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

20

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

oder eine Pyridinylen-, Pyridazinylen- oder Pyrimidinylengruppe,

25

wobei die vorstehend genannten 5- und 6-gliedrigen Heteroarylenreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Acetylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können, bedeutet,

30

oder R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> zusammen eine n-Alkylen-Brücke mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen, in der

ein Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und

eine -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gruppe durch eine gegebenenfalls durch eine Phenyloxy- oder  
Benzylgruppe substituierte 1,2-verknüpfte Phenylengruppe ersetzt sein kann,  
wobei

die Phenyloxy- oder Benzylgruppe im aromatischen Teil und die  
Phenylengruppe unabhängig voneinander durch ein Fluor-, Chlor- oder  
Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-,  
Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-,  
Acetylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein  
können,

oder das Kohlenstoffatom in Position 3 einer n-Pentylengruppe durch eine terminal durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Acetylamino- oder N-(Methyl)-acetylaminogruppe oder eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-  
gruppe substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe monosubstituiert oder durch eine Phenyl-  
gruppe und eine Cyanogruppe disubstituiert sein kann,

bedeuten, wobei die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten  
Phenylgruppen, sofern nichts anderes erwähnt wurde, durch ein Fluor-, Chlor- oder  
Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, durch eine Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-,  
Trifluormethoxy-, Phenyl-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Acetylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-  
carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Alkyl- und  
Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I  
enthaltenen Alkylteile mit mehr als zwei Kohlenstoffatomen geradkettig oder  
verzweigt sein können, soweit nichts anderes erwähnt wurde,



- 48 -

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein können oder/und

5

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

10

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

15

X<sub>1</sub> die Gruppe CR<sup>1</sup>,

X<sub>2</sub> die Gruppe CR<sup>2</sup>,

20

X<sub>3</sub> die Gruppe CR<sup>3</sup> und

X<sub>4</sub> die Gruppe CR<sup>4</sup>,

wobei R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils ein Wasserstoffatom oder

25

eine der Gruppen R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe oder eine Trifluormethylgruppe darstellen und die restlichen der Gruppen R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten,

30

A<sup>a</sup> eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -NH-, oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-Gruppe,

- 49 -

wobei ein Stickstoffatom der Gruppe A<sup>a</sup> nicht mit einem Stickstoffatom einer 5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe R<sup>a</sup> verknüpft ist,

R<sup>a</sup> eine Phenyl-, 2-Pyridinyl-, 3-Pyridinyl- oder 4-Pyridinylgruppe,

5

eine 1-Pyrrolyl-, 2-Pyrrolyl-, 3-Pyrrolyl-, 2-Thienyl- oder 3-Thienylgruppe,

wobei das Stickstoffatom der Pyrrolylgruppe durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert sein kann und die Phenylgruppe sowie die vorstehend genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein können,

10

eine Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe

15

R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom,

**Het** eine 2,4-verknüpfte Pyrrolylen- oder Imidazolylengruppe, die jeweils über die Position 2 an die benachbarte Carbonylgruppe der Formel I gebunden sind und die

20

an einem Stickstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert sind und im Kohlenstoffgerüst durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe oder eine Trifluormethylgruppe substituiert sein können,

25

R<sup>6</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

R<sup>7</sup> die Gruppe R<sup>d</sup>-CH<sub>2</sub>- oder R<sup>d</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, in denen ein Wasserstoffatom der Methylengruppe in Position 1 durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe oder eine Cyclopropylgruppe ersetzt sein kann und in denen

30

R<sup>d</sup> eine Phenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, 2-Pyridinyl-, 3-Pyridinyl-, 4-Pyridinyl-, 2-Pyrimidinyl- oder 5-Pyrimidinylgruppe,

- 50 -

wobei die Phenylgruppe sowie die vorstehend genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy- oder Fluormethoxygruppe substituiert sein können,

bedeutet,

eine Phenyl-C≡C-CH<sub>2</sub>-Gruppe, in der ein Wasserstoffatom der Methylengruppe in Position 1 durch eine Methylgruppe ersetzt sein kann und davon unabhängig der Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl- oder Phenylgruppe substituiert sein kann,

die Gruppe R<sup>b</sup>-A<sup>b</sup>-E<sup>b</sup>-CH<sub>2</sub>-, in der ein Wasserstoffatom der Methylengruppe in Position 1 durch eine Methylgruppe ersetzt sein kann und in der

R<sup>b</sup> eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Methoxy-, Carboxy- oder Methoxycarbonylgruppe substituierte Phenylgruppe,

eine über ein Kohlenstoffatom oder, sofern A<sup>b</sup> eine Bindung darstellt, auch über ein Stickstoffatom gebundene Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Oxadiazol- oder Thiadiazolylgruppe, in denen ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

eine 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl-, 4-Pyridyl-, Pyrazinyl-, 2-Pyrimidinyl-, 4-Pyrimidinyl-, 5-Pyrimidinyl-, 3-Pyridazinyl- oder 4-Pyridazinylgruppe,

wobei die vorstehend genannten 5- und 6-gliedrigen Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-

amino- oder Acetylaminogruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe und einen Substituenten ausgewählt aus Fluor, Chlor, Brom, C<sub>1-3</sub>-Alkyl, Trifluormethyl, Phenyl, auch disubstituiert sein können,

5

eine C<sub>5-6</sub>-Cycloalkylgruppe, wobei

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in 3-Stellung der Cyclopentylgruppe oder in 4-Stellung der Cyclohexylgruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentyl- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können,

10

oder eine 5- bis 6-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einem gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe substituierten Phenylring kondensiert sein kann oder

15

ein Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und

20

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in Position 3 der 5-gliedrigen oder in Position 4 der 6-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentyl- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können,

A<sup>b</sup> eine Bindung, eine -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -O-CH<sub>2</sub>-, -NH-CO- oder -CO-NH-Gruppe,

25

in denen ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom jeweils durch eine Methylgruppe ersetzt sein kann,

E<sup>b</sup> eine 1,4-verknüpfte, gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy- oder Trifluormethoxygruppe substituierte Phenylengruppe bedeuten, oder

30

die Gruppe  $R^c-A^c-E^c-C_{1-3}\text{-alkyl-}$ , in der

$R^c$  eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine  
5  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Trifluormethyl-, Methoxy-, Carboxy- oder Methoxycarbonylgruppe  
substituierte Phenylgruppe,

$A^c$  eine Bindung,

10  $E^c$  eine über zwei Kohlenstoffatome in den relativen Positionen 1,3 gebundene  
Pyrrolylen-, Pyrazolylen-, Imidazolylen-, Oxazolylen-, Isoxazolylen-, Thiazolylen-,  
Isothiazolylen-, [1,3,4]-Oxadiazolen- oder [1,3,4]-Thiadiazolengruppe, in denen  
ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-  
gruppe ersetzt sein kann,

15 oder eine 1,4-verknüpfte Pyridinylen-, Pyridazinylen- oder Pyrimidinylengruppe,

wobei die vorstehend genannten 5- und 6-gliedrigen Heteroarylenreste im  
Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine  
20  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Trifluormethyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,  
bedeutet,

darstellen, wobei die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten  
Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I  
25 enthaltenen Alkylteile mit mehr als zwei Kohlenstoffatomen geradkettig oder ver-  
zweigt sein können, soweit nichts anderes erwähnt wurde,

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen  
durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter  
30 physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein können  
oder/und

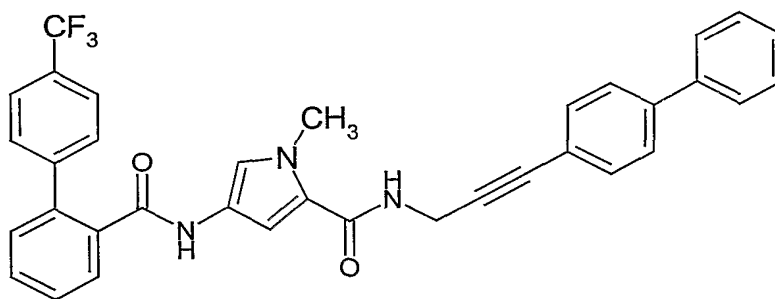
- 53 -

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können,

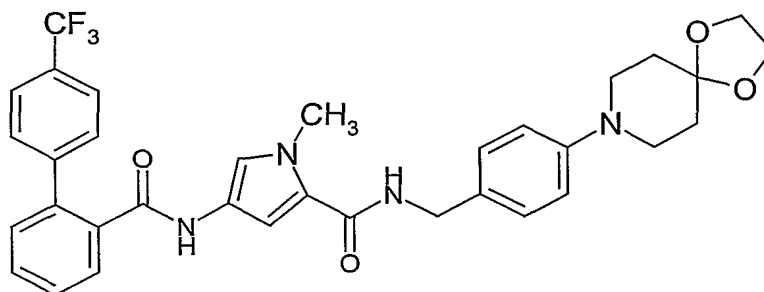
deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und  
5 deren Salze.

Als besonders bevorzugte Verbindungen seien beispielsweise folgende erwähnt:

10 (a) N-[3-(Biphenyl-4-yl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

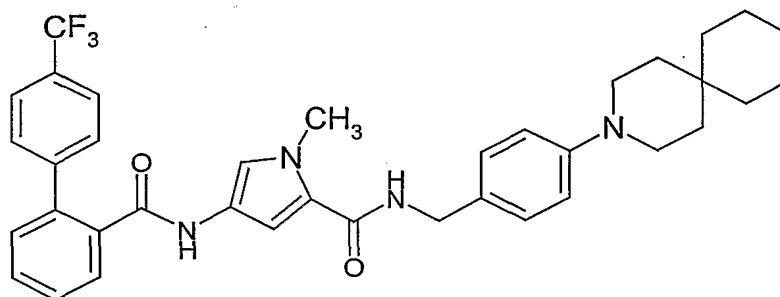


15 (b) N-[4-(1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid



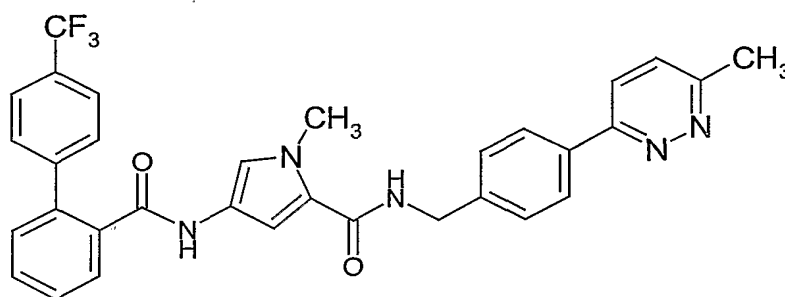
20 (c) N-[4-(1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

- 54 -



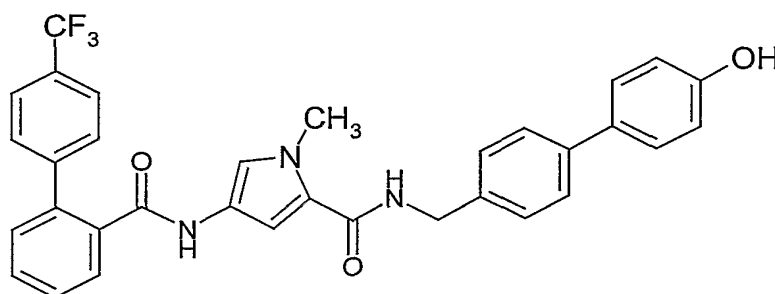
(d) N-[4-(6-Methylpyridazin-3-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluoromethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

5



(e) N-(4'-Hydroxybiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluoromethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

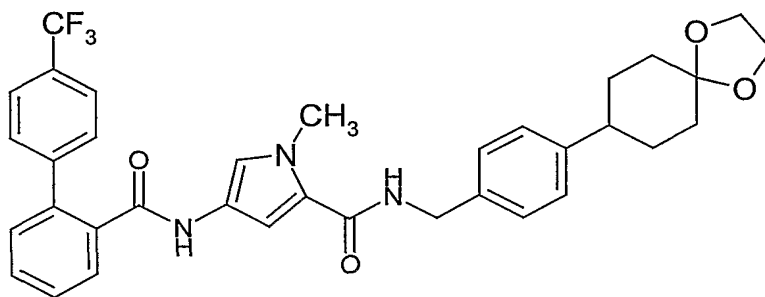
10



(f) N-[4-(1,4-Dioxo-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluoromethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

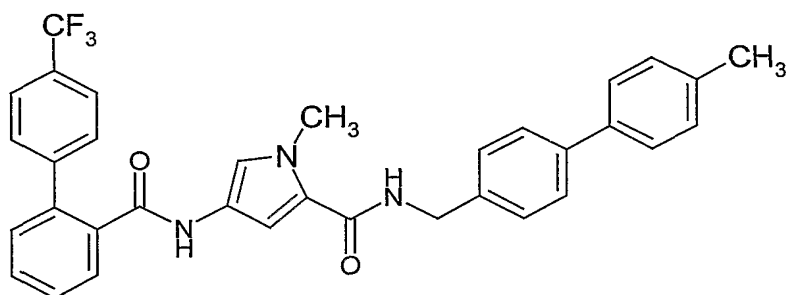
15

- 55 -



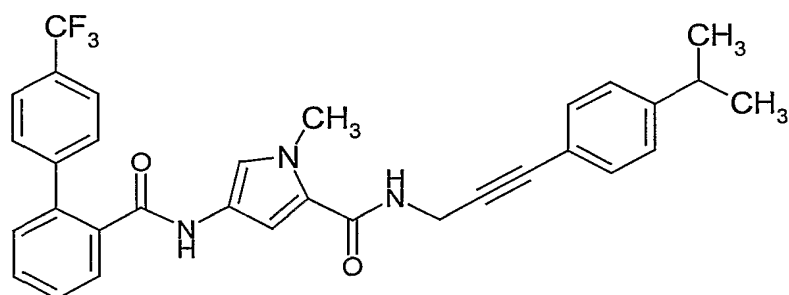
(g) N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxamido)-1-methylpyrrol-2-carboxamide

5



(h) N-[3-(4-Isopropylphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxamido)-1-methylimidazol-2-carboxamide

10

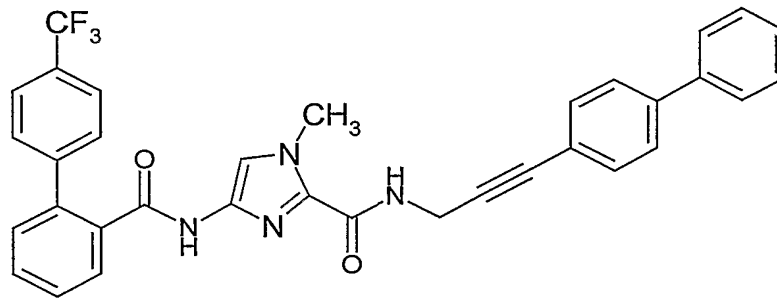


(i) N-[3-(4-Biphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxamido)-1-methylimidazol-2-carboxamide

15



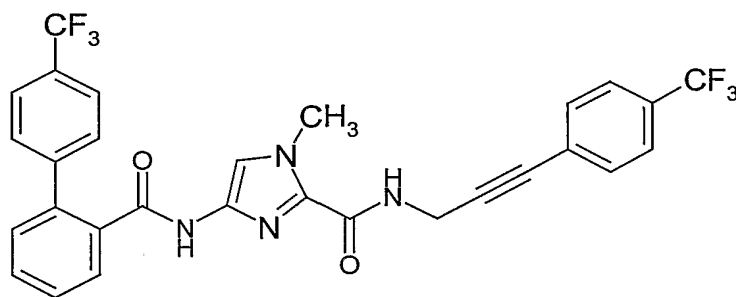
- 56 -



und

(j) N-[3-(4-Trifluormethylphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluor-methylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

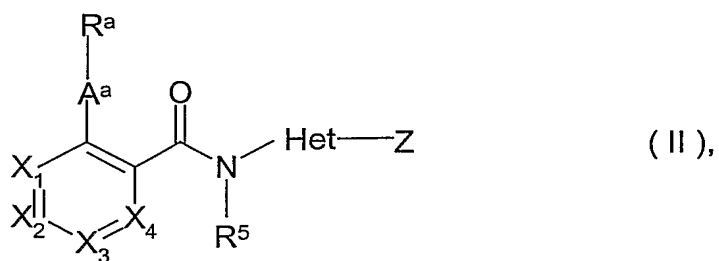
5



sowie deren Salze.

10 Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen nach literaturbekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

a. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



15

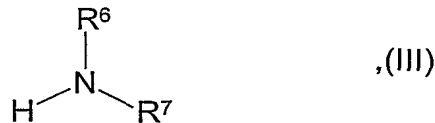
in der

- 57 -

$X_1$  bis  $X_4$ ,  $R^a$ ,  $A^a$ ,  $R^5$  und Het. wie eingangs erwähnt definiert sind und Z eine Carboxygruppe oder ein reaktives Derivat einer Carboxygruppe darstellt,

mit einem Amin der allgemeinen Formel

5



in der

$R^6$  und  $R^7$  wie eingangs erwähnt definiert sind.

10

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise mit einem entsprechenden Halogenid oder Anhydrid der allgemeinen Formel II in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base bei Temperaturen zwischen  $-20$  und  $200^\circ\text{C}$ , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen  $-10$  und  $160^\circ\text{C}$ , durchgeführt. Diese kann jedoch auch mit der freien Säure gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels, z. B. Propanphosphonsäurecycloanhydrid oder 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TBTU), oder eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Chlorwasserstoff, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionylidiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, bei Temperaturen zwischen  $-20$  und  $200^\circ\text{C}$ , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen  $-10$  und  $160^\circ\text{C}$ , durchgeführt werden.

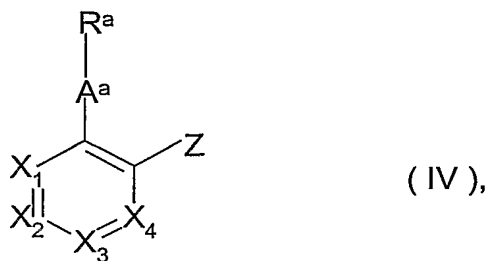
15

20

25

b. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

- 58 -

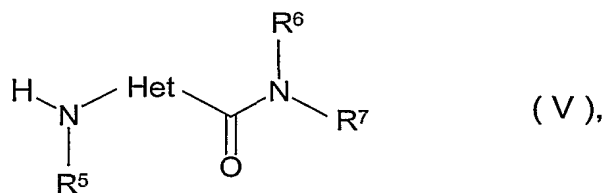


in der

$X_1$  bis  $X_4$ ,  $R^a$  und  $A^a$  wie eingangs erwähnt definiert sind und Z eine Carboxygruppe oder ein reaktives Derivat einer Carboxygruppe darstellt,

5

mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

10  $R^5$  bis  $R^7$  und Het wie eingangs erwähnt definiert sind.

Die Umsetzung kann entsprechend den vorstehend bei Verfahren (a) genannten Bedingungen erfolgen.

15 Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, so kann diese mittels Acylierung oder Sulfonylierung in eine entsprechende Acyl- oder Sulfonylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

20 eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, so kann diese mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

56

- 59 -

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, so kann diese mittels Veresterung in einen entsprechenden Ester der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

- 5 eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxy- oder Estergruppe enthält, so kann diese mittels Amidierung in ein entsprechendes Amid der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

- 10 eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine olefinische Doppelbindung oder eine C-C-Dreifachbindung enthält, so kann diese mittels katalytischer Hydrierung in eine entsprechende Alkyl- oder Alkylenverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden.

- Die nachträgliche Acylierung oder Sulfonylierung wird gegebenenfalls in einem
- 15 Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan mit einem entsprechenden Acyl- oder Sulfonylderivat gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chloramei-
- 20 sensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Di-
- 25 methylaminopyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

- Die nachträgliche Alkylierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol,
- 30 Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan mit einem Alkylierungsmittel wie einem entsprechenden Halogenid oder Sulfonsäureester, z.B. mit Methyljodid, Ethylbromid, Dimethylsulfat oder Benzylchlorid, gegebenenfalls in

Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

- 5 Die nachträgliche reduktive Alkylierung wird mit einer entsprechenden Carbonylverbindung wie Formaldehyd, Acetaldehyd, Propionaldehyd, Aceton oder Butyraldehyd in Gegenwart eines komplexen Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid zweckmäßigerweise bei einem pH-Wert von 6-7 und bei Raumtemperatur oder in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar durchgeführt. Die Methylierung wird jedoch vorzugsweise in Gegenwart von Ameisensäure als Reduktionsmittel bei erhöhten Temperaturen, z.B. bei Temperaturen zwischen 60 und 120°C, durchgeführt.
- 10
- 15 Die nachträgliche Veresterung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan oder besonders vorteilhaft in einem entsprechenden Alkohol gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in
- 20 Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol und gegebenenfalls zusätzlich in
- 25 Gegenwart von 4-Dimethylaminopyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

- Die nachträgliche Amidierung wird durch Umsetzung eines entsprechenden reaktionsfähigen Carbonsäurederivates mit einem entsprechenden Amin gegebenenfalls
- 30 in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan, wobei das eingesetzte Amin gleichzeitig als Lösungsmittel dienen kann,

- 61 -

gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base oder mit einer entsprechenden Carbonsäure in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylamino-pyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Die nachträgliche katalytische Hydrierung wird mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle oder Platin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, tert. Butyl-dimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe Betracht.

5

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C. - Die Abspaltung einer Silylgruppe kann jedoch auch mittels Tetrabutylammoniumfluorid wie vorstehend beschrieben erfolgen.

15

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

25

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

30

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie

Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

- 5 Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

- 10 Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

15

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Inter-  
20 science, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben  
25 erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

- Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie  
30 z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen



Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, 5 Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)-oder (-)-Menthylloxycarbonyl in Betracht.

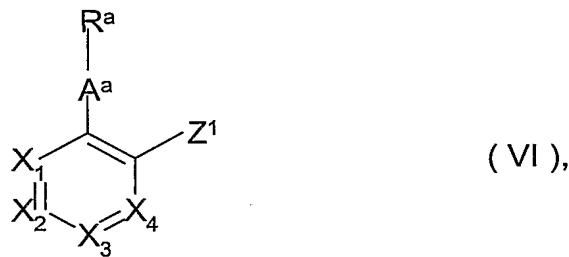
Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, 10 Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine saure Gruppe wie eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, 20 überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

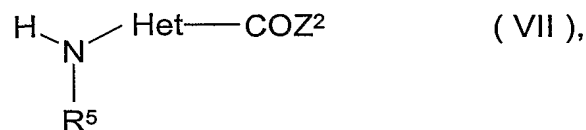
Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis V sind entweder literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten 25 Verfahren bzw. werden in den Beispielen beschrieben.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel II erhält man beispielsweise durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

- 65 -



in der  $X_1$  bis  $X_4$ ,  $A^a$  und  $R^a$  wie eingangs erwähnt definiert sind und  $Z^1$  eine Carboxygruppe oder ein reaktives Derivat einer Carboxygruppe darstellt, mit einem Amin der  
 5 allgemeinen Formel



in der  $R^5$  und Het wie eingangs erwähnt definiert sind und  $Z^2$  ein Schutzgruppe für  
 10 eine Carboxygruppe darstellt, und anschließender Abspaltung der Schutzgruppe.

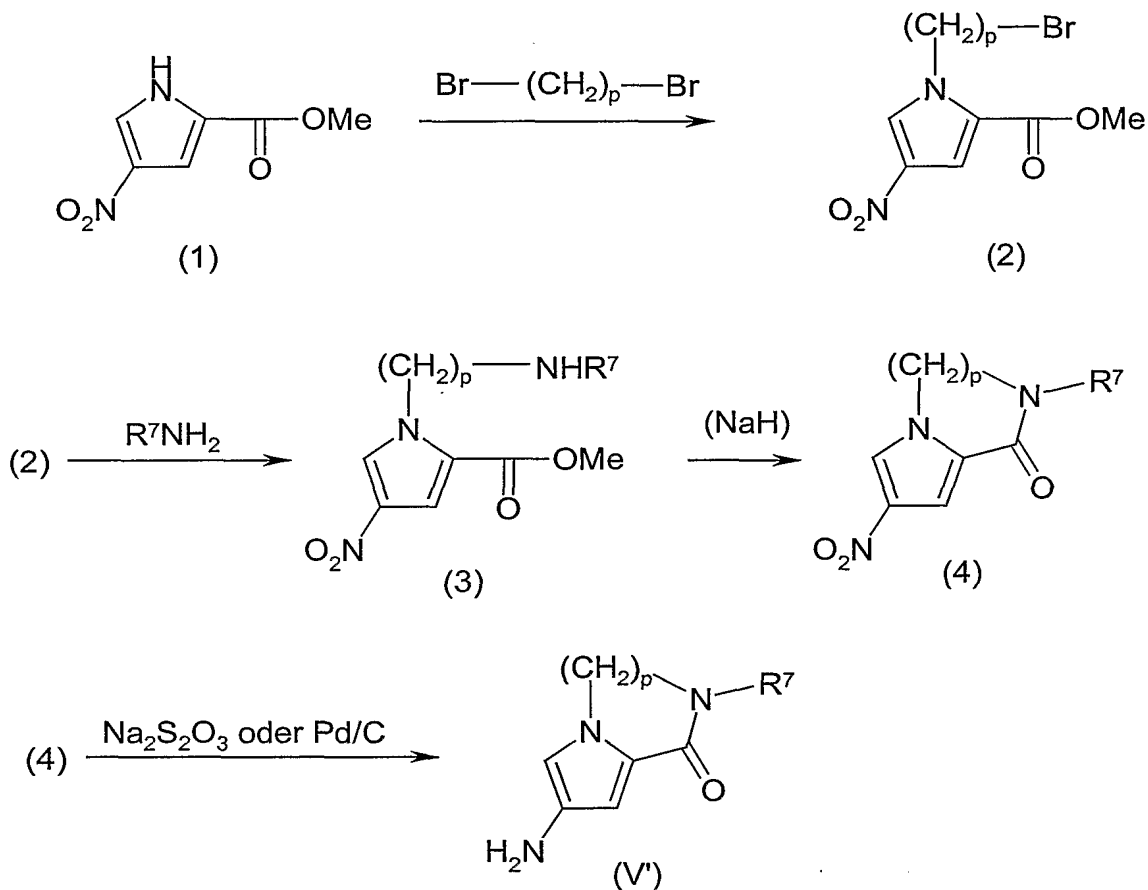
Die Amine der allgemeinen Formel III sind literaturbekannt oder nach literaturbekannten Verfahren zugänglich.

15 Die aromatischen oder heteroaromatischen Carbonsäuren gemäß der allgemeinen Formel IV sind literaturbekannt oder lassen sich mittels literaturbekannter Verfahren aus entsprechenden Aryl- oder Heteroaryl-Edukten herstellen.

Die Amino-heteroarylcarbonsäureamide gemäß der allgemeinen Formel V sind  
 20 ebenfalls literaturbekannt oder lassen sich in einfacher Weise aus gegebenenfalls substituierten Amino-heteroarylcarbonsäuren durch Umsetzung mit den entsprechenden Aminen oder aus Nitro-heteroarylcarbonsäuren durch Umsetzung mit den entsprechenden Aminen und anschließender Reduktion der Nitrogruppe herstellen.

25 Ausgangsverbindungen der Formel V', in denen Het eine 5-gliedrige Heteroarylen-  
 gruppe bedeutet, die eine durch die Gruppe  $R^9$  substituierte Iminogruppe enthält,

wobei  $R^9$  zusammen mit  $R^6$  eine  $-(CH_2)_p$ -Brücke darstellt, erhält man beispielsweise analog dem folgenden Syntheschema:



5

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträgliche Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. Diese stellen insbesondere wertvolle Inhibitoren des mikrosomalen Triglyzerid-Transferproteins (MTP) dar und eignen sich daher zur Senkung der Plasmaspiegel der atherogenen Lipoproteine.

10

Beispielsweise wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen auf ihre biologischen Wirkungen wie folgt untersucht:

Inhibitoren von MTP wurden durch einen zellfreien MTP-Aktivitätstest identifiziert. Solubilisierte Lebermikrosomen aus verschiedenen Spezies (z.B. Ratte, Schwein) können als MTP-Quelle benutzt werden. Zur Herstellung von Donor- und Akzeptorvesikeln wurden in organischen Lösungsmitteln gelöste Lipide in einem geeigneten  
5 Verhältnis gemischt und durch Verblasen des Lösungsmittels im Stickstoffstrom als dünne Schicht auf eine Glasgefäßwand aufgebracht. Die zur Herstellung von Donorvesikeln verwendete Lösung enthielt 400  $\mu\text{M}$  Phosphatidylcholin, 75  $\mu\text{M}$  Cardiolipin und 10  $\mu\text{M}$  [ $^{14}\text{C}$ ]-Triolein (68,8  $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ ). Zur Herstellung von Akzeptorvesikeln wurde eine Lösung aus 1,2 mM Phosphatidylcholin, 5  $\mu\text{M}$  Triolein und 15  $\mu\text{M}$  [ $^3\text{H}$ ]-Dipalmi-  
10 toylphosphatidylcholin (108 mCi/mg) verwendet. Vesikel entstehen durch Benetzung der getrockneten Lipide mit Testpuffer und anschließende Ultrabeschallung. Vesikelpopulationen einheitlicher Größe wurden durch Gelfiltration der ultrabeschallten Lipide erhalten. Der MTP-Aktivitätstest enthält Donorvesikel, Akzeptorvesikel sowie die MTP-Quelle in Testpuffer. Substanzen wurden aus konzentrierten DMSO-hal-  
15 tigen Stammlösungen zugegeben, die Endkonzentration an DMSO im Test betrug 0,1%. Die Reaktion wurde durch Zugabe von MTP gestartet. Nach entsprechender Inkubationszeit wurde der Transferprozeß durch Zugabe von 500  $\mu\text{l}$  einer SOURCE 30Q Anionenaustauscher-Suspension (Pharmacia Biotech) gestoppt. Die Mischung wurde für 5 Minuten geschüttelt und die an das Anionenaustauschermaterial gebundenen Donorvesikel durch Zentrifugation abgetrennt. Die sich im Überstand befindende Radioaktivität von [ $^3\text{H}$ ] und [ $^{14}\text{C}$ ] wurde durch Flüssigkeits-Szintillations-  
20 Messung bestimmt und daraus die Wiederfindung der Akzeptorvesikel und die Triglyzerid-Transfer-Geschwindigkeit berechnet. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I zeigen in dem beschriebenen Test  $\text{IC}_{50}$ -Werte  $\leq 100\mu\text{M}$ .

25 Auf Grund der vorstehend erwähnten biologischen Eigenschaften eignen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträgliche Salze insbesondere zur Senkung der Plasmakonzentration von atherogenen Apolipoprotein B (apoB)-haltigen Lipoproteinen wie Chylomikronen und/oder Lipoproteinen sehr  
30 niedriger Dichte (VLDL) sowie deren Überreste wie Lipoproteine niedriger Dichte (LDL) und/oder Lipoprotein(a) (Lp(a)), zur Behandlung von Hyperlipidämien, zur Vorbeugung und Behandlung der Atherosklerose und ihrer klinischen Folgen, und zur

Vorbeugung und Behandlung verwandter Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Adipositas und Pankreatitis, wobei die orale Applikation bevorzugt ist.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Tagesdosis liegt beim  
5 Erwachsenen zwischen 0,5 und 500 mg, zweckmäßigerweise zwischen 1 und 350 mg, vorzugsweise jedoch zwischen 5 und 200 mg.

Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen wie anderen Lipidsen-  
10 kker, beispielsweise mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, Cholesterolsynthese-Inhibitoren wie Squalensynthase-Inhibitoren und Squalenzyklase-Inhibitoren, Gallensäure-bindende Harze, Fibrate, Cholesterol-Resorptions-Inhibitoren, Niacin, Probucol, CETP Inhibitoren und ACAT Inhibitoren zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit  
15 Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten,  
20 Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung:

Beispiel 1N-[4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-2-(biphenyl-2-carbonylamino)-thiazol-4-carbonsäureamid

---

5

a. 4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-benzonitril

Eine Lösung aus 20.0 g (0.118 mol) 4-Cyanophenylhydrazin und 19.1 g (0.118 mol) Benzoylacetone in 600 ml Methanol wird mit 16.7 mg Triethylamin versetzt und zwei Tage gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wird über eine Kieselgelsäule chromatographiert, wobei mit Dichlormethan eluiert wird.

10

Ausbeute: 22.2 g (73 % der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.9 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol= 19:1)

15

C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub> (259.31)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 260

b. 4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethylamin

22.2 g (0.086 mol) 4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-benzonitril werden in 660 ml methanolischem Ammoniak gelöst und nach Zugabe von Raney-Nickel bei Raumtemperatur mit Wasserstoff (3 bar) hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan/Methanol = 4:1 eluiert wird.

20

Ausbeute: 22 g (97 % der Theorie),

25

R<sub>F</sub>-Wert: 0.2 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol= 9:1)

C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub> (263.35)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 264

M<sup>+</sup> = 263

30

c. 2-Amino-thiazol-4-carbonsäureethylester

7.2 g (0.094 mol) Thioharnstoff werden in 100 ml Ethanol gelöst, bei Raumtemperatur mit 12.0 g (0.086 mol) Brombrenztraubensäureethylester versetzt und danach

- 70 -

1.5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 50 ml Wasser verdünnt, mit konz. Ammoniak alkalisch gestellt und der Niederschlag abgesaugt. Ausbeute: 12.5 g (84 % der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 19:1)

5 C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (172.21)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 171  
(M+H)<sup>+</sup> = 173  
(M+Na)<sup>+</sup> = 195

10 d. 2-(Biphenyl-2-carboxylamino)-thiazol-4-carbonsäureethylester

1.0 g (5.0 mmol) 2-Biphenylcarbonsäure werden in 15 ml Dimethylformamid vorgelegt und nach Zugabe von 0.9 g (5.45 mmol) 2-Amino-thiazol-4-carbonsäureethylester, 1.8 g (5.60 mmol) O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TBTU) und 2.9 ml (15.4 mmol) N-Ethyl-diisopropyl-amin 12 Stunden gerührt. Die Lösung wird eingedampft und an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Petrolether/Essigester (10-30%) eluiert wird.

Ausbeute: 0.5 g (28 % der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.3 (Kieselgel; Petrolether/Essigester= 7:3)

C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (352.41)

20 Massenspektrum: (M+H)<sup>-</sup> = 351  
(M+Na)<sup>+</sup> = 375

e. 2-(Biphenyl-2-carboxylamino)-thiazol-4-carbonsäure

25 0.5 g (1.4 mmol) 2-(Biphenyl-2-carboxylamino)-thiazol-4-carbonsäureethylester werden in 30 ml Ethanol und 1.6 ml 2 molarer Natronlauge 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit 2 molarer Salzsäure angesäuert. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt.

Ausbeute: 0.3 g (72 % der Theorie),

30 R<sub>F</sub>-Wert: 0.4 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 4:1)

C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (324.36)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 323

f. N-[4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-2-(biphenyl-2-carboxylamino)-thiazol-4-carboxamide

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-(Biphenyl-2-carboxylamino)-thiazol-4-carboxylic acid, 4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-benzylamine, TBTU and N-Ethyldiisopropylamine in Dimethylformamide.

Yield: 23 % of the theory,

R<sub>f</sub>-Wert: 0.60 (Kieselgel; Dichloromethane/Ethanol= 9:1)

C<sub>34</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S (569.69)

Mass spectrum: (M-H)<sup>-</sup> = 568  
(M+Na)<sup>+</sup> = 592

Example 2

15 N-(Biphenyl-4-yl)methyl-2-(biphenyl-2-carboxylamino)-thiazol-4-carboxamide

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-(Biphenyl-2-carboxylamino)-thiazol-4-carboxylic acid, 4-Phenylbenzylamine, TBTU and N-Ethyldiisopropylamine in Dimethylformamide.

Yield: 86 % of the theory,

20 R<sub>f</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel; Dichloromethane/Ethanol= 19:1)

C<sub>30</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (489.60)

Mass spectrum: (M-H)<sup>-</sup> = 488

Example 3

25

N-(4-Benzoylamino-phenylmethyl)-2-(biphenyl-2-carboxylamino)-thiazol-4-carboxamide

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-(Biphenyl-2-carboxylamino)-thiazol-4-carboxylic acid, 4-Benzoylaminobenzylamine, TBTU and N-Ethyldiisopropylamine in Dimethylformamide.

30 Yield: 25 % of the theory,

R<sub>f</sub>-Wert: 0.60 (Kieselgel; Dichloromethane/Ethanol= 9:1)



$C_{31}H_{24}N_4O_3S$  (532.62)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 531$

$(M+H)^+ = 533$

$(M+Na)^+ = 555$

5

#### Beispiel 4

N-(Biphenyl-4-yl)methyl-5-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-thiophen-2-carbonsäureamid

10

##### a. N-(Biphenyl-4-yl)methyl-5-nitro-thiophen-2-carbonsäureamid

Ein Gemisch aus 766 mg (4.0 mmol) 5-Nitrothiophen-2-carbon-säurechlorid, 733 mg (4.0 mmol) 4-Phenylbenzylamin und 1 ml Triethylamin werden in 45 ml Tetrahydrofuran 18 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan eluiert wird.

15

Ausbeute: 540 mg (40 % der Theorie),

$R_f$ -Wert: 0.30 (Kieselgel; Dichlormethan)

$C_{18}H_{14}N_2O_3S$  (338.39)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 337$

20

##### b. N-(Biphenyl-4-yl)methyl-5-aminothiophen-2-carbonsäureamid

500 mg (1.47 mmol) N-(Biphenyl-4-yl)methyl-5-nitrothiophen-2-carbonsäureamid werden in 35 ml Methanol und 15 ml Dichlormethan gelöst und nach Zugabe von 300 mg Raney-Nickel bei Raumtemperatur mit Wasserstoff (3 bar) hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung eingedampft.

25

Ausbeute: 400 mg (88 % der Theorie),

$R_f$ -Wert: 0.30 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 50:1)

c. N-(Biphenyl-4-yl)methyl-5-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-thiophen-2-carbonsäureamid

30

- 73 -

Hergestellt analog Beispiel 4a aus N-(Biphenyl-4-yl)methyl-5-aminothiophen-2-carbonsäureamid, 4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäurechlorid und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 43 % der Theorie

5  $R_f$ -Wert: 0.50 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

$C_{32}H_{23}F_3N_2O_2S$  (556.61)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 555$

### Beispiel 5

10

N-[4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-phenylmethyl]-6-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-pyrimidin-4-carbonsäureamid

#### a. 4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-benzonitril

15 5.3 g (0.04 mol) 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin werden in 60 ml Dimethylsulfoxid gelöst, 7.1 g (0.064 mol) Kalium-tert.butylat zugesetzt und 20 Minuten gerührt. Anschließend werden 7.7 g (0.064 mol) 4-Fluorbenzonitril in Dimethylsulfoxid zugetropft und drei Tage bei 90°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf gesättigte Natriumchlorid-lösung gegossen und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte  
20 werden an Aluminiumoxid chromatographiert, wobei mit Petrolether/Dichlormethan 1:1 eluiert wird.

Ausbeute: 4.5 g (48 % der Theorie),

$R_f$ -Wert: 0.30 (Kieselgel; Dichlormethan/Petrolether = 1:1)

$C_{16}H_{14}N_2$  (234.30)

25 Massenspektrum:  $(M-H)^- = 233$

#### b. 4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-benzylamin

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-benzonitril, Raney-Nickel und methanolischem Ammoniak unter Zusatz von Wasserstoff.

30 Ausbeute: 88 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.20 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

$C_{16}H_{18}N_2$  (238.34)

- 74 -

Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 239

c. N-[4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-phenylmethyl]-6-chlor-pyrimidin-4-carbonsäureamid

5 Hergestellt analog Beispiel 4a aus 4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-benzylamin, 6-Chlorpyrimidin-4-carbonsäurechlorid und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 69 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 50:1)

$C_{12}H_{19}ClN_4O$  (378.86)

10 Massenspektrum:  $(M-H)^-$  = 377/79 (Chlorisotope)

d. N-[4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-phenylmethyl]-6-(2,3-dimethoxy-phenylmethylamino)-pyrimidin-4-carbonsäureamid

15 300 mg (0.79 mmol) N-[4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-phenylmethyl]-6-chlor-pyrimidin-4-carbonsäureamid und 500 mg (3.0 mmol) 2,4-Dimethoxybenzylamin werden zwei Stunden bei 160°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan eluiert wird.

Ausbeute: 380 mg (94 % der Theorie),

$R_f$ -Wert: 0.80 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

20  $C_{30}H_{31}N_5O_3$  (509.61)

Massenspektrum:  $(M-H)^-$  = 508

$(M+Na)^+$  = 532

e. N-[4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-phenylmethyl]-6-amino-pyrimidin-4-carbonsäureamid

25 350 mg (0.68 mmol) N-[4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-phenylmethyl]-6-(2,3-dimethoxy-benzylamino)-pyrimidin-4-carbonsäureamid werden in 30 ml Dichlormethan gelöst und nach Zugabe von 7 ml Trifluoressigsäure zwei Tage gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, mit methanolischem Ammoniak alkalisch gestellt und  
30 an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan/Ethanol = 99:1 eluiert wird.

Ausbeute: 130 mg (53 % der Theorie),

$R_f$ -Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

- 75 -

 $C_{21}H_{21}N_5O$  (359.43)Massenspektrum:  $(M-H)^- = 358$ 

5 f. N-[4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-phenylmethyl]-6-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-pyrimidin-4-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 4a aus N-[4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-phenylmethyl]-6-amino-pyrimidin-4-carbonsäureamid, 4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäurechlorid und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 17 % der Theorie

10  $R_f$ -Wert: 0.40 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2:1) $C_{35}H_{28}F_3N_5O_2$  (607.63)Massenspektrum:  $M^+ = 607$  $(M+Na)^+ = 630$ 15 Beispiel 6

N-[4-(3,4-Dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

20 Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-(3,4-Dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-benzylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 100 % der Theorie

 $R_f$ -Wert: 0.60 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1) $C_{36}H_{31}F_3N_4O_2$  (608.67)25 Massenspektrum:  $(M-H)^+ = 609$  $(M-H)^- = 607$  $(M-HCOO)^- = 653$

Beispiel 7

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-5-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-nicotinsäureamid

- 5 Hergestellt analog Beispiel 1d aus 5-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-nicotinsäure, 4'-Methylbiphenyl-4-methylamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethyl-formamid.

Ausbeute: 26 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.49 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

- 10 C<sub>34</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (565.60)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 564

(M+Na)<sup>+</sup> = 588

Beispiel 8

15

N-(4-Phenylaminocarbonyl-phenylmethyl)-5-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-nicotinsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-Phenylaminocarbonyl-benzylamin, 5-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxyl-amino)-nicotinsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

20

Ausbeute: 21 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.41 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>34</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (594.59)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 594

25

Beispiel 9

N-[4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]- 5-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-nicotinsäureamid

- 30 Hergestellt analog Beispiel 1d aus 5-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-nicotinsäure, 4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-benzylamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

- 77 -

Ausbeute: 32 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.48 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>37</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (631.66)

Massenspektrum: (M+Na)<sup>+</sup> = 654

5

#### Beispiel 10

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

- 10 Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäure, 4'-Methylbiphenyl-4-methylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 10 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.95 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

- 15 C<sub>33</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (568.60)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 567

(M+Na)<sup>+</sup> = 591

#### Beispiel 11

20

N-(Biphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

- 25 Eine Lösung aus 100 mg (0.25 mmol) 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäure, 48 mg (0.25 mmol) 4-Phenylbenzylamin und 0.2 ml (1.5 mmol) N-Methylmorpholin in 6 ml Dichlormethan wird bei -10°C mit 0.3 ml (0.5 mmol) Propanphosphonsäurecycloanhydrid (50 Gewichts-% in Essigester) versetzt und 2 Stunden unter Kühlung gerührt. Anschließend wird mit 2 molarer Salzsäure und 2 molarer Natronlauge gewaschen, die vereinigten organischen Extrakte getrocknet und eingedampft.

- 30 Ausbeute: 0.12 g (84 % der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.59 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>32</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (554.57)

- 78 -

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 553$   
 $(M+H)^+ = 555$   
 $(M+Na)^+ = 577$

5 Beispiel 12

N-[4-(Piperidino)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

---

10 Hergestellt analog Beispiel 11 aus 4-(Piperidino)-benzylamin und 4-(4'-Tri-fluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methylimidazol-2-carbonsäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 88 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.53 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

15 C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (561.61)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 560$

Beispiel 13

20 N-[4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-tri-fluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

---

25 Hergestellt analog Beispiel 11 aus 4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-benzylamin und 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 85 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.71 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>35</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (609.65)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 608$

30

Beispiel 14

N-(4'-Trifluormethylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonyl-  
amino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 11 aus 4'-Trifluormethylbiphenyl-4-methylamin und 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 83 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.52 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>33</sub>H<sub>24</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (622.57)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 621

Beispiel 15

N-(4'-Chlorbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-  
1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 11 aus 4'-Chlorbiphenyl-4-methyl-amin und 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 88 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.54 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>32</sub>H<sub>24</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (589.02)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 587/89 (Chlorisotope)



Beispiel 16

N-[4-(Pyridin-4-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

- 5 Hergestellt analog Beispiel 11 aus 4-(Pyridin-4-yl)-benzylamin und 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 94 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.41 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

- 10 C<sub>31</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (555.56)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 554

Beispiel 17

- 15 N-[4-([1,2,3]-Thiadiazol-4-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluor-methylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 11 aus 4-([1,2,3]-Thiadiazol-4-yl)-benzylamin und 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

20

Ausbeute: 88 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.52 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (562.57)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 561

25

Beispiel 18

- 30 N-[4-(6-Methyl-pyridazin-3-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluor-methylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

a. 4-(6-Methyl-pyridazin-3-yl)-benzonitril

- 81 -

875 mg (6.8 mmol) 3-Chlor-6-methylpyridazin und 237 mg (0.2 mmol) Tetrakis-triphenylphosphin-palladium(0) werden in 40 ml Toluol vorgelegt, eine Lösung von 1.0 g (6.8 mmol) 4-Cyano-phenylboronsäure in 20 ml Methanol und 1.4 g (13.6 mmol) Natriumcarbonat in 20 ml Wasser zugegeben und 7 Stunden zum Rückfluß  
5 erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan/Ethanol = 9:1 eluiert wird.

Ausbeute: 340 mg (26 % der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.53 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

10 C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub> (195.23)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 196

b. 4-(6-Methyl-pyridazin-3-yl)-benzylamin

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 4-(6-Methyl-pyridazin-3-yl)-benzonitril und Raney-  
15 Nickel in methanolischem Ammoniak unter Zusatz von Wasserstoff (3 bar).

Ausbeute: 73 % der Theorie,

R<sub>F</sub>-Wert: 0.13 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 75:25)

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub> (199.26)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 200

20

c. N-[4-(6-Methyl-pyridazin-3-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluor-methylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 11 aus 4-(6-Methyl-pyridazin-3-yl)-benzylamin und 4-(4'-  
25 Trifluormethylbiphenyl-2-carboxyl-amino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 96 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.51 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>31</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (570.57)

30 Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 569

(M+H)<sup>+</sup> = 571

(M+Na)<sup>+</sup> = 593

Beispiel 19

N-[3-(4-Biphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-  
imidazol-2-carbonsäureamid

---

a. N-tert.-Butoxycarbonyl-prop-2-ynylamin

6.9 g (0.12 mol) Propargylamin wird in 50 ml Dichlormethan vorgelegt, bei 0°C wird eine Lösung aus 27.3 g (0.12 mol) Di-tert.butyldicarbonat in 50 ml Dichlormethan zugetropft und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird auf -20°C abgekühlt und das ausgefallene Produkt wird abgesaugt.

Ausbeute: 18.2 g (94 % der Theorie),

b. N-tert.-Butoxycarbonyl-3-(4-biphenyl)prop-2-ynylamin

Ein Gemisch aus 1.3 g (5.3 mmol) 4-Brombiphenyl, 0.1 g (0.53 mmol) Kupfer(I)-iodid, 0.6 g (0.53 mmol) Tetrakis-triphenylphosphin-palladium(0) und 2.2 ml (16.1 mmol) Triethylamin werden in 30 ml Tetrahydrofuran 10 Minuten zum Rückfluß erhitzt, danach wird mit 1.0 g (6.4 mmol) N-tert.-Butoxycarbonyl-prop-2-ynylamin versetzt und weitere 10 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Der Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Petrolether/Essigester 96:4 eluiert wird.

Ausbeute: 370 mg (22 % der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.62 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 7:3)

C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> (307.4)

Massenspektrum: (M+Na)<sup>+</sup> = 330

c. 3-(4-Biphenyl)-prop-2-ynylamin-trifluoracetat

365 mg (1.1 mmol) N-tert.-Butoxycarbonyl-3-(4-biphenyl)prop-2-ynylamin werden in 20 ml Dichlormethan und 2 ml Tri-fluoressigsäure 2 Stunden gerührt. Anschließend wird eingedampft und der Rückstand direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 381 mg (quantitativ),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.22 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

d. N-[3-(4-Biphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 11 aus 3-Biphenyl-4-yl-prop-2-ynylamin-trifluoracetat und  
5 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäure in  
Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methyl-  
morpholin.

Ausbeute: 58 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.59 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

10 C<sub>34</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (578.59)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 577  
(M+H)<sup>+</sup> = 579  
(M+Na)<sup>+</sup> = 601

15 Beispiel 20

N-(4'-Hydroxybiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 11 aus 4'-Hydroxybiphenyl-4-methylamin und 4-(4'-Tri-  
20 fluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäure in Dichlor-  
methan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpho-  
lin.

Ausbeute: 30 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.45 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

25 C<sub>32</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (570.57)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 569

Beispiel 21

30 N-[3-(4-Trifluormethylphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluor-methylbiphenyl-2-carbonyl-  
amino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

- 84 -

Hergestellt analog Beispiel 11 aus 3-(4-Trifluormethylphenyl)-prop-2-ynylamin und 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

5 Ausbeute: 71 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.49 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{29}H_{20}F_6N_4O_2$  (570.49)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 569$

$(M+Na)^+ = 593$

10

#### Beispiel 22

N-[4-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

15 Hergestellt analog Beispiel 11 aus 4-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-benzylamin und 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 67 % der Theorie

20  $R_f$ -Wert: 0.62 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{34}H_{33}F_3N_4O_4$  (618.66)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 617$

#### Beispiel 23

25

N-[3-(4-tert. Butylphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 11 aus 3-(4-tert. Butylphenyl)-prop-2-ynylamin und

4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäure in

30 Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 33 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.52 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (558.60)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 557

(M+Na)<sup>+</sup> = 581

5

#### Beispiel 24

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

10 Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4'-Methylbiphenyl-4-methyl-amin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R<sub>F</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

15 C<sub>34</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (567.61)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 566

(M+Na)<sup>+</sup> = 590

#### Beispiel 25

20

N-(4-Phenylcarbonylamino-phenylmethyl)-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-Phenylcarbonylamino-benzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und  
25 N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 62 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.20 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

C<sub>34</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (596.61)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 595

30 (M+Na)<sup>+</sup> = 619

Beispiel 26

N-[4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-tri-fluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carboxylic acid

- 5 Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-benzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carboxylic acid, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R<sub>F</sub>-Wert: 0.25 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

- 10 C<sub>37</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (633.67)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 632

(M+Na)<sup>+</sup> = 656

Beispiel 27

15

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(biphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carboxylic acid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4'-Methylbiphenyl-4-methyl-amin, 4-(Biphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carboxylic acid, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in

- 20 Dimethylformamid.

Ausbeute: 99 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

C<sub>33</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (499.61)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 499

25

Beispiel 28

N-Benzyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carboxylic acid

- 30 Hergestellt analog Beispiel 1d aus Benzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carboxylic acid, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

- 87 -

Ausbeute: quantitativ

R<sub>F</sub>-Wert: 0.60 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (477.49)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 476

5 (M+Na)<sup>+</sup> = 490

### Beispiel 29

10 N-Pyridin-2-ylmethyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-  
2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-(Aminomethyl)-pyridin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

15 R<sub>F</sub>-Wert: 0.50 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (478.47)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 477

### Beispiel 30

20 N-Pyridin-3-ylmethyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-  
2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 3-(Aminomethyl)-pyridin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R<sub>F</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (478.47)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 477

30 (M+Na)<sup>+</sup> = 501



Beispiel 31

N-Pyridin-4-ylmethyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

---

- 5 Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(Aminomethyl)-pyridin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R<sub>F</sub>-Wert: 0.35 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

- 10 C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (478.47)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 477

(M+Na)<sup>+</sup> = 501

Beispiel 32

15

N-Methoxycarbonylmethyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

---

- Hergestellt analog Beispiel 1d aus Glycinmethylester-hydrochlorid, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

20

Ausbeute: quantitativ

R<sub>F</sub>-Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (459.42)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 458

25

(M+Na)<sup>+</sup> = 482

Beispiel 33

- 30 N-(2-Methoxycarbonylethyl)-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid
-

Hergestellt analog Beispiel 1d aus  $\beta$ -Alaninmethylester-hydrochlorid, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

5  $R_f$ -Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{24}H_{22}F_3N_3O_4$  (473.45)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 472$

$(M+Na)^+ = 496$

10 Beispiel 34

N-(4-[1,2,3]-Thiadiazol-4-yl-phenylmethyl)-4-(4'-trifluor-methylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure-amid

15 Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-[1,2,3]-Thiadiazol-4-yl-benzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

$R_f$ -Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{29}H_{22}F_3N_5O_2S$  (561.59)

20 Massenspektrum:  $(M-H)^- = 560$

Beispiel 35

25 N-[2-(4-Methylphenyl)pyridin-5-ylmethyl]-4-(4'-trifluor-methylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus (2-(4-Methylphenyl)pyridin-5-yl)-methylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

30  $R_f$ -Wert: 0.55 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{33}H_{27}F_3N_4O_2$  (568.60)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 567$   
 $(M+Na)^+ = 591$

#### Beispiel 36

5

N-[4-(Pyridin-4-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carboxamide

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(Pyridin-4-yl)-benzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carboxylic acid, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamine in Dimethylformamide.

10

Yield: quantitative

$R_f$ -Wert: 0.45 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{32}H_{25}F_3N_4O_2$  (554.57)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 553$

15

#### Beispiel 37

N-[4-(N-Methyl-N-cyclohexylaminocarbonyl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carboxamide

20

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(N-Methyl-N-cyclohexylaminocarbonyl)-benzylamine, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carboxylic acid, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamine in Dimethylformamide.

Yield: 98 % of theory

$R_f$ -Wert: 0.7 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

25

$C_{35}H_{35}F_3N_4O_3$  (616.68)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 615$

#### Beispiel 38

30

N-(4-Bromophenylmethyl)-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carboxamide

- 91 -

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-Brombenzylamin-hydro-chlorid, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

5  $R_f$ -Wert: 0.7 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{27}H_{21}BrF_3N_3O_2$  (556.38)

Massenspektrum:  $(M-H)^+$  = 554/56 (Bromisotope)

#### Beispiel 39

10

N-(4'-Trifluormethylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4'-Trifluormethylbiphenyl-4-methylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und  
15 N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

$R_f$ -Wert: 0.7 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{34}H_{25}F_6N_3O_2$  (621.58)

Massenspektrum:  $(M-H)^+$  = 620

20

#### Beispiel 40

N-(4'-Chlorbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

25

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4'-Chlorbiphenyl-4-methyl-amin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

$R_f$ -Wert: 0.7 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

30

$C_{33}H_{25}ClF_3N_3O_2$  (588.03)

Massenspektrum:  $(M-H)^+$  = 586/88 (Chlorisotope)

Beispiel 41

N-[3-(4-Methylphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-  
1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

---

- 5 Hergestellt analog Beispiel 1d aus 3-(4-Methyl-phenyl)-prop-2-ynylamin, 4-(4'-Tri-  
fluormethylbiphenyl-2-carboxyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und  
N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 57 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.6 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

- 10 C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (515.54)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 514

Beispiel 42

- 15 N-[3-(4-Isopropylphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-  
1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid
- 

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 3-(4-Isopropylphenyl)-prop-2-ynylamin, 4-(4'-Tri-  
fluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und  
N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

- 20 Ausbeute: 82 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.7 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>32</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (543.59)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 542

- 25 Beispiel 43

N-Hydroxycarbonylmethyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-  
pyrrol-2-carbonsäureamid

---

- 30 Hergestellt analog Beispiel 1e aus N-Methoxycarbonylmethyl-4-(4'-trifluormethylbi-  
phenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid und 2 molarer Natron-  
lauge in Methanol.

Ausbeute: 77 % der Theorie

- 93 -

$R_f$ -Wert: 0.3 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

$C_{22}H_{18}F_3N_3O_4$  (445.40)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 444$

$(M+Na)^+ = 468$

5

#### Beispiel 44

N-(2-Hydroxycarbonylethyl)-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

10 Hergestellt analog Beispiel 1e aus N-(2-Methoxycarbonylethyl)-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid und 2 molarer Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 67 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.3 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

15  $C_{23}H_{20}F_3N_3O_4$  (459.42)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 458$

#### Beispiel 45

20 N-(Biphenyl-3-methyl)-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 3-Phenylbenzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

25 Ausbeute: quantitativ

$R_f$ -Wert: 0.8 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{33}H_{26}F_3N_3O_2$  (553.58)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 552$

Beispiel 46

N-(2'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

- 5 Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2'-Methylbiphenyl-4-methylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R<sub>F</sub>-Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

- 10 C<sub>34</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (567.61)

Massenspektrum: (M-H)<sup>+</sup> = 566

Beispiel 47

- 15 N-(4'-Methoxycarbonylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4'-Methoxycarbonylbiphenyl-4-methylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

- 20 Ausbeute: quantitativ

R<sub>F</sub>-Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>35</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (611.62)

Massenspektrum: (M-H)<sup>+</sup> = 610

- 25 Beispiel 48

N-[4-(Piperidino)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

- 30 Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(Piperidino)-benzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

- 95 -

R<sub>F</sub>-Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (560.62)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 559

5 Beispiel 49

N-[4-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

10 Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-benzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldi-isopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R<sub>F</sub>-Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>35</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (617.67)

15 Massenspektrum: (M+Na)<sup>+</sup> = 640

Beispiel 50

20 N-(4-tert. Butylphenylmethyl)-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-tert. Butylbenzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

25 R<sub>F</sub>-Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (533.59)

Beispiel 51

30 N-(4-Chlorphenylmethyl)-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid



Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-Chlorbenzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

5  $R_f$ -Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{27}H_{21}ClF_3N_3O_2$  (511.93)

Massenspektrum:  $(M-H)^+$  = 510/12 (Chlorisotope)

#### Beispiel 52

10

N-(2-Phenylthiazol-4-ylmethyl)-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus (2-Phenylthiazol-4-yl)-methylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-

15 diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

$R_f$ -Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{30}H_{23}F_3N_4O_2S$  (560.60)

Massenspektrum:  $(M-H)^+$  = 559

20

#### Beispiel 53

N-(3-Chlor-5-trifluormethylpyridin-2-yl-methyl)-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

25 Hergestellt analog Beispiel 1d aus 3-Chlor-5-trifluormethyl-pyridin-2-yl-methylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

$R_f$ -Wert: 0.80 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

30  $C_{27}H_{19}ClF_6N_4O_2$  (580.92)

Massenspektrum:  $(M-H)^+$  = 579/81 (Chlorisotope)

Beispiel 54

N-(5-Phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl-methyl)-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

- 5 Hergestellt analog Beispiel 1d aus (5-Phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-methyamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diiso-propylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 76 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

- 10 C<sub>29</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (545.52)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 544

Beispiel 55

- 15 N-[4-(Pyrimidin-4-yl-carbonylamino)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(Pyrimidin-4-yl-carbonylamino)-benzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

- 20 Ausbeute: 99 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>32</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (598.58)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 597

- 25 Beispiel 56

N-(Biphenyl-4-yl)methyl-N-methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

- 30 Hergestellt analog Beispiel 1d aus N-Methyl-4-phenylbenzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 77 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.80 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>34</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (567.61)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 566

5 Beispiel 57

N-[4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

10 Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-yl)-benzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiiso-propylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R<sub>F</sub>-Wert: 0.65 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>36</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (608.66)

15 Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 607

Beispiel 58

20 N-[4-(Pyridin-3-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(Pyridin-3-yl)-benzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 37 % der Theorie

25 R<sub>F</sub>-Wert: 0.65 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>32</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (554.57)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 553

Beispiel 59

30

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-fluorbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4'-Methylbiphenyl-4-methyl-amin, 4-(4'-Fluorbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 82 % der Theorie

5  $R_F$ -Wert: 0.80 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{33}H_{28}FN_3O_2$  (517.60)

#### Beispiel 60

10 N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-methylbiphenyl-2-carboxyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4'-Methylbiphenyl-4-methyl-amin, 4-(4'-Methylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

15 Ausbeute: quantitativ

$R_F$ -Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{34}H_{31}N_3O_2$  (513.64)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 512$

#### 20 Beispiel 61

N-(4'-Hydroxycarbonylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carboxyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

25 Hergestellt analog Beispiel 1e aus N-(4'-Methoxycarbonyl-biphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carboxyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid und 2 molarer Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: quantitativ

$R_F$ -Wert: 0.40 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{34}H_{26}F_3N_3O_4$  (597.59)

30 Massenspektrum:  $(M-H)^- = 596$

Beispiel 62

N-(4'-Hydroxybiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

- 5 Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4-Hydroxyphenyl)-benzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 58 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.50 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

- 10 C<sub>33</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (569.58)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 568

Beispiel 63

- 15 N-(4-Methoxycarbonyl-4-phenyl-hexyl)-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 5-Amino-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

- 20 Ausbeute: 21 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2:3)

C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (605.66)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 604

- 25 Beispiel 64

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1H-pyrrol-2-carbonsäureamid

- 30 Hergestellt analog Beispiel 11 aus 4'-Methylbiphenyl-4-methylamin und 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1H-pyrrol-2-carbonsäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.  
Ausbeute: 17 % der Theorie

- 101 -

$R_f$ -Wert: 0.58 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{33}H_{26}F_3N_3O_2$  (553.58)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 552$

5 Beispiel 65

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-  
1-ethyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

10 Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4'-Methylbiphenyl-4-methylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-ethyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 78 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.80 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{35}H_{30}F_3N_3O_2$  (581.64)

15 Massenspektrum:  $(M-H)^- = 580$

Beispiel 66

20 N-[4-(6-Methylpyridazin-3-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(6-Methylpyridazin-3-yl)-benzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 28 % der Theorie

25  $R_f$ -Wert: 0.49 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{32}H_{26}F_3N_5O_2$  (569.59)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 568$

$(M+H)^+ = 570$

$(M+Na)^+ = 592$

30

Beispiel 67

N-[4-(Pyridin-2-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-  
1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

---

- 5 Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(Pyridin-2-yl)-benzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R<sub>F</sub>-Wert: 0.55 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

- 10 C<sub>32</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (554.57)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 553

(M+Na)<sup>+</sup> = 577

Beispiel 68

15

N-[3-(4-Methylphenyl)-propyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

---

50 mg (0.097 mmol) N-[3-(4-Methylphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid werden in 10 ml Ethanol gelöst

- 20 und nach Zugabe von 20 mg Palladium auf Aktivkohle (10%) mit Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung eingedampft.

Ausbeute: 40 mg (79 % der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.35 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (519.57)

- 25 Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 518

Beispiel 69

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-[2-(morpholin-4-yl)-phenyl-carbonylamino]-  
1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

---

30

a. 2-(Morpholin-4-yl)-benzoesäureethylester

- 103 -

Ein Gemisch aus 1.7 ml (10.6 mmol) 2-Brombenzoesäureethylester, 1.0 ml (11.0 mmol) Morpholin, 5.4 g (16.5 mmol) Cäsiumcarbonat, 75 mg (0.33 mmol) Palladium-II-acetat und 270 mg (0.43 mmol) 2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl werden in 30 ml Xylol 12 Stunden bei 100 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestil-

5 liert und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan/Ethanol 9:1 eluiert wird.

Ausbeute: 0.6 g (25 % der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.80 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (235.29)

10 Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 236  
(M+Na)<sup>+</sup> = 258

b. 2-(Morpholin-4-yl)-benzoesäure

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 2-(Morpholin-4-yl)-benzoesäureethylester und

15 2 molarer Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 90 % der Theorie,

R<sub>F</sub>-Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak = 8 : 4 : 0.2)

C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> (207.23)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 206  
20 (M+H)<sup>+</sup> = 208

c. 1-Methyl-4-[2-(morpholin-4-yl)-phenylcarbonylamino]-pyrrol-2-carbonsäuremethylester

0.2 g (0.89 mmol) 2-(Morpholin-4-yl)-benzoesäure werden in 1.0 ml (13.7 mmol)

25 Thionylchlorid unter Zusatz von 2 Tropfen Dimethylformamid 90 Minuten gerührt. Die Lösung wird eingedampft, 0.2 g (0.89 mmol) 1-Methyl-4-amino-pyrrol-2-carbonsäuremethylester, 0.4 ml (2.7 mmol) Triethylamin und 20 ml Tetrahydrofuran zugesetzt und 17 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand in Dichlormethan gelöst und mit Wasser gewaschen. Die vereinigten organischen Extrakte

30 werden getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 0.3 g (100 % der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.35 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)



- 104 -

 $C_{18}H_{21}N_3O_4$  (343.39)Massenspektrum:  $(M-H)^- = 342$  $(M+Na)^+ = 366$ 5 d. 1-Methyl-4-[2-(morpholin-4-yl)-phenylcarbonylamino]-pyrrol-2-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 1-Methyl-4-[2-(morpholin-4-yl)-phenylcarbonylamino]-pyrrol-2-carbonsäuremethylester und 2 molarer Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 75 % der Theorie

10  $R_f$ -Wert: 0.60 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1) $C_{17}H_{19}N_3O_4$  (329.36)Massenspektrum:  $(M-H)^- = 328$  $(M+Na)^+ = 352$ 15 e. N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-[2-(morpholin-4-yl)-phenyl-carbonylamino]-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 1-Methyl-4-[2-(morpholin-4-yl)-phenylcarbonylamino]-pyrrol-2-carbonsäure, 4'-Methylbi-phenyl-4-methylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

20 Ausbeute: 94 % der Theorie

 $R_f$ -Wert: 0.55 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1) $C_{31}H_{32}N_4O_3$  (508.62)Massenspektrum:  $(M-H)^- = 507$ 25 Beispiel 70

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-(3-tert.butoxycarbonylaminopropyl)-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäure und N-(4'-

30 Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-amino-1-(3-tert.butoxycarbonylaminopropyl)-pyrrol-2-carbonsäureamid, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R<sub>F</sub>-Wert: 0.60 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>41</sub>H<sub>41</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (710.80)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 709

(M+Na)<sup>+</sup> = 733

5

### Beispiel 71

N-(4-Benzoyloxy-benzyl)-N-methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

10 Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, N-(4-Benzoyloxy-benzyl)-methylamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 79 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.54 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:2)

15 C<sub>35</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (597.64)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 596

(M+H)<sup>+</sup> = 598

### Beispiel 72

20

N-[4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-benzylamin, TBTU und

25 Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 85 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.78 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (563.58)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 562

30 (M+H)<sup>+</sup> = 564

Beispiel 73

N-Methyl-N-benzyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carboxamide

---

- 5 Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carboxylic acid, N-Methyl-benzylamine, TBTU and Triethylamine in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 79 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.77 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

10 C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (491.52)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 490

(M+H)<sup>+</sup> = 492

Beispiel 74

15

N-(2-Difluoromethoxy-phenylmethyl)-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carboxamide

---

- 20 Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carboxylic acid, 2-Difluoromethoxy-benzylamine, TBTU and Triethylamine in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 69 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (543.49)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 542

25 (M+H)<sup>+</sup> = 544

(M+Na)<sup>+</sup> = 566

Beispiel 75

- 30 N-(2-Methyl-phenylmethyl)-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carboxamide
-

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 2-Methyl-benzylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 66 % der Theorie

5  $R_f$ -Wert: 0.76 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{28}H_{24}F_3N_3O_2$  (491.52)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 490$

$(M+H)^+ = 492$

#### 10 Beispiel 76

N-[2-(Biphenyl-4-yl)-ethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

15 Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 2-(Biphenyl-4-yl)-ethylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 88 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.76 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{34}H_{28}F_3N_3O_2$  (567.61)

20 Massenspektrum:  $(M-H)^- = 566$

$(M+H)^+ = 568$

$(M+Na)^+ = 590$

#### Beispiel 77

25

N-[4-(4-Methylpiperidino)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluor-methylbiphenyl-2-carboxyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure-amid

30 Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-(4-Methylpiperidino)-benzylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 48 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.25 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 3:2)

- 108 -

 $C_{33}H_{33}F_3N_4O_2$  (574.65)Massenspektrum:  $(M-H)^-$  = 573 $(M+H)^+$  = 5755 Beispiel 78

N-[4-(1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

---

10 Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-(1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-yl)-benzylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 90 % der Theorie

 $R_f$ -Wert: 0.65 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 3:2) $C_{34}H_{33}F_3N_4O_4$  (618.66)15 Massenspektrum:  $(M-H)^-$  = 617 $(M+H)^+$  = 619Beispiel 79

20 N-[4-(3-Aza-spiro[5.5]undec-3-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

---

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-(3-Aza-spiro[5.5]undec-3-yl)-benzylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

25 Ausbeute: 65 % der Theorie

 $R_f$ -Wert: 0.21 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 3:2) $C_{37}H_{39}F_3N_4O_2$  (628.74)Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 629

Beispiel 80

N-[1-(4-Chlorphenyl)-ethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

---

- 5 Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 1-(4-Chlorphenyl)-ethylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 100 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.82 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

- 10 C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (525.96)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 524/26 (Chlorisotope)

(M+H)<sup>+</sup> = 526/28 (Chlorisotope)

Beispiel 81

15

N-[4-(3-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)methyl-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

---

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-(3-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)methyl-benzylamin,

- 20 TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 84 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>31</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (573.58)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 572

- 25 (M+H)<sup>+</sup> = 574

(M+Na)<sup>+</sup> = 596

Beispiel 82

- 30 N-(4-Methoxycarbonyl-cyclohexylmethyl)-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid
-

- 110 -

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-Aminomethyl-cyclohexancarbonsäuremethylester, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 62 % der Theorie

5  $R_f$ -Wert: 0.72 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{29}H_{30}F_3N_3O_4$  (541.57)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 540$

$(M+H)^+ = 542$

10 Beispiel 83

N-(4-Benzoyloxy-benzyl)-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-Benzoyloxy-benzylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 83 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.73 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{34}H_{28}F_3N_3O_3$  (583.61)

20 Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 584$

$(M+Na)^+ = 606$

$(M-H)^- = 582$

$(M+HCOO)^- = 628$

25 Beispiel 84

N-[4-(3-Methylpiperidino)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluor-methylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure-amid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-(3-Methylpiperidino)-benzylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 16 % der Theorie

- 111 -

$R_f$ -Wert: 0.81 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{33}H_{33}F_3N_4O_2$  (574.65)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 575$

$(M+HCOO)^+ = 619$

5

### Beispiel 85 I

N-[Cyclopropyl-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure-amid und

10 N-[1-(4-Methoxy-phenyl)-butyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid im Verhältnis 1:1

---

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, einem 1:1 Gemisch aus 1-(4-Methoxy-phenyl)-butylamin und C-Cyclopropyl-C-(4-methoxy-phenyl)-methyamin, TBTU und

15 Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 100 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.74 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

N-[Cyclopropyl-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-4-(4'-trifluor-methylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure-amid

20  $C_{31}H_{28}F_3N_3O_3$  (547.58)

Massenspektrum:  $(M)^+ = 547$

$(M+H)^+ = 548$

$(M+Na)^+ = 570$

$(M-H)^- = 546$

25 N-[1-(4-Methoxy-phenyl)-butyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

$C_{31}H_{30}F_3N_3O_3$  (549.59)

Massenspektrum:  $(M)^+ = 549$

$(M+H)^+ = 550$

30  $(M+Na)^+ = 572$

$(M-H)^- = 548$



Beispiel 86

N-[5-(4-Cyano-4-phenyl-piperidino-carbonyl)-1-methyl-pyrrol-3-yl]-4'-trifluor-methyl-biphenyl-2-carbonsäureamid

---

- 5 Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-Cyano-4-phenyl-piperidin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 67 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.83 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

- 10 C<sub>32</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (556.59)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 555

(M+H)<sup>+</sup> = 557

Beispiel 87

15

N-[4-(9-Ethylaminocarbonyl-fluoren-9-yl)-butyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

---

- 20 Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-(9-Ethylaminocarbonyl-fluoren-9-yl)-butylamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

R<sub>f</sub>-Wert: 0.60 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>40</sub>H<sub>37</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (678.76)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 677

- 25 (M+Na)<sup>+</sup> = 701

Beispiel 88

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-(3-aminopropyl)-pyrrol-2-carbonsäureamid

---

30

Hergestellt analog Beispiel 19c aus N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-(3-tert.butoxycarbonylaminoethyl)-pyrrol-2-carbonsäureamid und Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: quantitativ

5  $R_f$ -Wert: 0.35 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak = 50 : 45 : 5)

$C_{36}H_{33}F_3N_4O_2$  (610.68)

Massenspektrum:  $(M-H)^-$  = 609

$(M+H)^+$  = 611

#### 10 Beispiel 89

N-[4-(5-Dimethylaminopyridin-2-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

15 Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-(5-Dimethylamino-pyridin-2-yl)-benzylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 57 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.55 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

$C_{34}H_{30}F_3N_5O_2$  (597.64)

20 Massenspektrum:  $(M-H)^-$  = 596

$(M+H)^+$  = 598

$(M+Na)^+$  = 620

#### Beispiel 90

25

N-[3-(Biphenyl-4-yl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

30 Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 3-(Biphenyl-4-yl)-prop-2-ynylamin-trifluoressigsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 22 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{35}H_{26}F_3N_3O_2$  (577.60)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 576$

$(M+H)^+ = 578$

5 Beispiel 91

N-[3-(4-Isopropylphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

10 Hergestellt analog Beispiel 11 aus 3-(4-Isopropylphenyl)-prop-2-ynylamin und 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 24 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.49 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

15  $C_{31}H_{27}F_3N_4O_2$  (544.58)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 543$

$(M+Na)^+ = 567$

Beispiel 92

20

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-[2-(pyrrolidin-1-yl)phenyl-carbonylamino]-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-[2-(Pyrrolidin-1-yl)-phenylcarbonylamino]-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4'-Methyl-biphenyl-4-methylamin, TBTU und  
25 N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 82 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.60 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{31}H_{32}N_4O_2$  (492.62)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 491$

30  $(M+Na)^+ = 515$

Beispiel 93

N-[5-(1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-2-yl-carbonyl)-1-methyl-pyrrol-3-yl]-4'-trifluor-methylbiphenyl-2-carbonsäureamid

---

- 5 Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 70 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.72 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

- 10 C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (503.52)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 502

(M+H)<sup>+</sup> = 504

Beispiel 94

15

N-[5-(1,3-Dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-1-methyl-pyrrol-3-yl]-4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonsäureamid

---

- 20 Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 2,3-Dihydro-1H-isoindol, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 79 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.64 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (489.50)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 488

- 25 (M+H)<sup>+</sup> = 490

(M+Na)<sup>+</sup> = 512

Beispiel 95

30

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-[1-oxo-7-(4-trifluormethylphenyl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

---

a. 3-Methyl-4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäuremethylester

Ein Gemisch aus 1.1 g (4.58 mmol) 2-Brom-6-methyl-benzoesäuremethylester, 0.9 g (4.7 mmol) 4-(Trifluormethyl)-benzolbörnsäure, 0.3 g (0.26 mmol) Tetrakis-triphenylphosphin-palladium(O) und 0.2 g (0.24 mmol) 2,2'-Bis-(diphenyl-phosphino)-1,1'-binaphthyl werden in 150 ml Dimethoxyethan vorgelegt, nach 10 Minuten mit 7 ml (7 mmol) 1 molarer Natriumcarbonatlösung versetzt und anschließend 5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand in Wasser/Dichlormethan verteilt, die vereinigten organischen Extrakte getrocknet und an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Essigester/Petrolether 95:5 eluiert wird.

10 Ausbeute: 1.1 g (83 % der Theorie),

$R_f$ -Wert: 0.8 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 99:1)

$C_{16}H_{13}F_3O_2$  (294.28)

Massenspektrum:  $(M+Na)^+ = 317$

15 b. 3-Brommethyl-4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäuremethyl-ester

0.5 g (1.7 mmol) 3-Methyl-4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbon-säuremethylester werden in 10 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und nach Zugabe von 0.45 g (2.57 mmol) N-Bromsuccinimid und 10 mg (0.06 mmol) 2,2-Azoisobuttersäurenitril 7 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das ausgefallene Succinimid wird abgesaugt und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Petrolether/Dichlormethan 8:2 eluiert wird.

20 Ausbeute: 0.4 g (62 % der Theorie),

$R_f$ -Wert: 0.45 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 9:1)

$C_{16}H_{12}BrF_3O_2$  (373.17)

25 Massenspektrum:  $M^+ = 372/74$  (Bromisotope)

c. 4-[1-Oxo-7-(4-trifluormethylphenyl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäuremethylester

30 0.4 g (1.0 mmol) 3-Brommethyl-4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäuremethylester werden in 15 ml Acetonitril gelöst und nach Zugabe von 0.2 g (1.0 mmol) 4-Amino-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäuremethylester 3.5 Stunden bei 80°C gerührt. Das

- 117 -

Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Petrolether/Essigester 85:15 und 75:25 eluiert wird.

Ausbeute: 0.2 g (43 % der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.25 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 99:1)

5 C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (414.39)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 413  
 (M+H)<sup>+</sup> = 415  
 (M+Na)<sup>+</sup> = 437

10 d. 4-[1-Oxo-7-(4-trifluormethylphenyl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure

---

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[1-Oxo-7-(4-trifluormethylphenyl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäuremethylester und Natronlauge in Methanol.

15 Ausbeute: 85 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.35 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (400.36)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 399  
 (M+H)<sup>+</sup> = 401  
 (M+Na)<sup>+</sup> = 423

20

e. N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-[1-oxo-7-(4-trifluormethylphenyl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

---

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-[1-Oxo-7-(4-trifluormethylphenyl)-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, C-(4'-Methyl-biphenyl-4-yl)methylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 96 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.80 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>35</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (579.62)

30 Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 580  
 (M+Na)<sup>+</sup> = 602

Beispiel 96

N-(4-Dimethylaminobutyl)-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-  
amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

- 5 Hergestellt analog Beispiel 1d aus 1-Amino-4-(dimethylamino)-butan, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und Triethylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 99 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.17 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 50:45:5)

- 10 C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (486,54)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 485

(M+H)<sup>+</sup> = 487

Beispiel 97

15

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-  
1-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-pyrrol-2-carbonsäureamid

- 20 Hergestellt analog Beispiel 4a aus 4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäurechlorid, N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-amino-1-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-pyrrol-2-carbonsäure und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 80 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.60 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>37</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (639.68)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 640

25

Beispiel 98

N-(4-Hydroxycarbonylcyclohexylmethyl)-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-  
carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

- 30 Hergestellt analog Beispiel 1a aus N-(4-Methoxycarbonylcyclohexylmethyl)-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid und Natronlauge in Methanol.

- 119 -

Ausbeute: 88 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.91 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (527.54)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 526

5 (M+H)<sup>+</sup> = 528

### Beispiel 99

10 N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-  
1-(2-hydroxycarbonylethyl)-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-(2-methoxycarbonylethyl)-pyrrol-2-carbonsäureamid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 62 % der Theorie

15 R<sub>f</sub>-Wert: 0.30 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>36</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (625.65)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 624

(M+H)<sup>+</sup> = 626

(M+Na)<sup>+</sup> = 648

20

### Beispiel 100

25 1-Methyl-2-[4-(piperidin-1-yl)methyl-piperidinocarbonyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-pyrrol

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(Piperidin-1-yl)methyl-piperidin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und Triethylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 96 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.29 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

30 C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (552.64)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 551



- 120 -

$$(M+H)^+ = 553$$

Beispiel 101

5 2-[4-(N-Acetyl-N-methyl-aminomethyl)piperidinocarbonyl]-1-methyl-4-(4'-trifluoromethylbiphenyl-2-carboxylamino)-pyrrol

Hergestellt analog Beispiel 1d aus N-Methyl-N-(piperidin-4-yl)methyl-acetamid, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und Triethylamin in Dimethylformamid.

10 Ausbeute: quantitativ

$C_{29}H_{31}F_3N_4O_3$  (540.59)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 539$

$(M+H)^+ = 541$

15

Beispiel 102

2-[7-(4-Cyano-phenoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-ylcarbonyl]-1-methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-pyrrol

20 Hergestellt analog Beispiel 1d aus 7-(4-Cyanophenoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und Triethylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 96 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.85 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

25  $C_{36}H_{27}F_3N_4O_3$  (620.63)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 619$

$(M+H)^+ = 621$

Beispiel 103

30

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-isopropyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

a. 1-Isopropyl-4-nitro-pyrrol-2-carbonsäureethylester

0.5 g (2.7 mMol) 4-Nitropyrrol-2-carbonsäureethylester werden in 8 ml Dimethylformamid gelöst und nach portionsweiser Zugabe von 73 mg (3 mMol) Natirumhydrid 45 Minuten nachgerührt. Anschließend werden 0.29 ml (2.9 mMol) Isopropyljodid zugegeben und 12 Stunden nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan eluiert wird.

Ausbeute: 0.32 g (49 % der Theorie)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.7 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 99:1)

b. 4-Amino-1-isopropyl-pyrrol-2-carbonsäureethylester

0.32 g (1.4 mMol) 1-Isopropyl-4-nitro-pyrrol-2-carbonsäureethylester werden in 30 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 0.15 g Palladium auf Aktivkohle 10 % bei Raumtemperatur mit Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung eingedampft.

Ausbeute: 0.26 g (94 % der Theorie)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.15 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 99:1)

c. 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-isopropyl-pyrrol-2-carbonsäureethylester

Hergestellt analog Beispiel 4a aus 4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäurechlorid, 4-Amino-1-isopropyl-pyrrol-2-carbonsäureethylester und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 65 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

d. 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-isopropyl-pyrrol-2-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-isopropyl-pyrrol-2-carbonsäureethylester und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 80 % der Theorie

- 122 -

R<sub>F</sub>-Wert: 0.4 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

e. N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-isopropyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

5 Hergestellt analog Beispiel 1d aus (4'-Methylbiphenyl-4-yl)-methyamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-isopropyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 94 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

10 C<sub>36</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (595.67)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 594

(M+H)<sup>+</sup> = 596

#### Beispiel 104

15

N-[3-(Biphenyl-4-yl)-propyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 104b aus N-[3-(4-Biphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid und

20 Palladium auf Aktivkohle 10 % in Ethanol.

Ausbeute: 99 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

C<sub>34</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (582.63)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 581

25 (M+H)<sup>+</sup> = 583

#### Beispiel 105

30 N-(Cyclohexylmethyl)-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

- 123 -

Hergestellt analog Beispiel 1d aus (Aminomethyl)-cyclohexan, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und Triethylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 99 % der Theorie

5  $R_F$ -Wert: 0.7 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{27}H_{28}F_3N_3O_2$  (483.53)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 482$

$(M+H)^+ = 484$

#### 10 Beispiel 106

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(2-phenoxyphenyl-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-Phenoxybenzoesäure, N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-amino-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: quantitativ

$R_F$ -Wert: 0.4 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

$C_{33}H_{29}N_3O_3$  (515.61)

20 Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 516$

$(M+HCOO)^- = 560$

#### Beispiel 107

25 N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-[2-(2-phenylethyl)phenyl-carbonylamino]-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-(2-Phenylethyl)benzoesäure, N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-amino-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

30 Ausbeute: quantitativ

$R_F$ -Wert: 0.5 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

$C_{35}H_{33}N_3O_2$  (527.67)

- 124 -

Massenspektrum: (M-H)- = 526  
(M+H)+ = 528

### Beispiel 108

5

N-[4-(tert.Butoxycarbonylaminomethyl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

---

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-tert.Butoxycarbonylaminomethyl-benzylamin, 4-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, TBTU und Triethylamin in Dimethylformamid.

10

Ausbeute: 96 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.67 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (606.65)

Massenspektrum: (M-H)- = 605

15

(M+Na)+ = 629

### Beispiel 109

N-(4-Aminomethyl)phenylmethyl-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

---

20

Hergestellt analog Beispiel 19c aus N-[4-(tert.Butoxycarbonylaminomethyl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid und Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: quantitativ

R<sub>F</sub>-Wert: 0. 7 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

25

C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (506.53)

Massenspektrum: (M-H)- = 505

(M+H)+ = 507

Beispiel 110

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-[3-methyl-2-(piperidin-1-yl)-phenyl-carbonyl-amino]-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

- 5 Hergestellt analog Beispiel 1d aus 3-Methyl-2-(piperidin-1-yl)-benzoesäure, N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-amino-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid, TBTU und Triethylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 66 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.4 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

- 10 C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (520.68)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 521

Beispiel 111

- 15 N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-[2-(benzylamino)-phenyl-carbonylamino]-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus N-Benzylanthranilsäure, N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-amino-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid, TBTU und Triethylamin in Dimethylformamid.

- 20 Ausbeute: 74 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.44 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>34</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (528.65)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 527

(M+H)<sup>+</sup> = 529

25

Beispiel 112

N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-[2-(4-methyl-phenylsulfonylamino)-phenylcarbonylamino]-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

- 30 Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-(4-Methyl-phenylsulfonylamino)-benzoesäure, N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-amino-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid, TBTU und Triethylamin in Dimethylformamid.

- 126 -

Ausbeute: 5 % der Theorie

 $R_f$ -Wert: 0.65 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1) $C_{34}H_{32}N_4O_4S$  (592.72)Massenspektrum:  $(M-H)^- = 591$ 

5

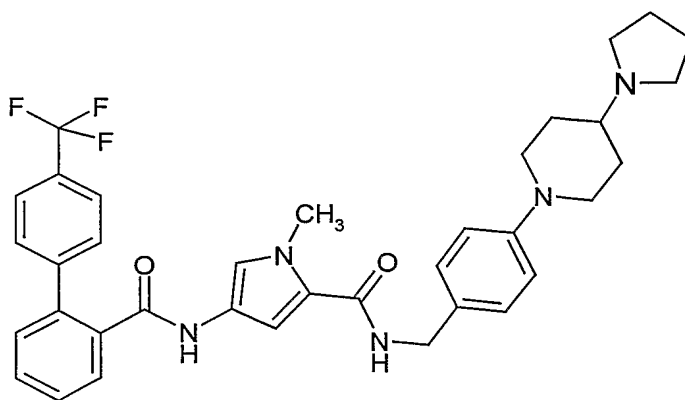
Beispiel 113

N-[4-(4-Propylpiperidino)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure-amid

---

10 Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-(4-Propylpiperidino)-benzylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 100 % der Theorie

 $R_f$ -Wert: 0.80 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)15  $C_{35}H_{37}F_3N_4O_2$  (602.71)Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 603$ Beispiel 114

20

N-{4-[4-(Pyrrolidin-1-yl)-piperidino]-phenylmethyl}-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonyl-amino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure-amid

---

- 127 -

Herstellbar analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-[4-(pyrrolidin-1-yl)-piperidino]-benzylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

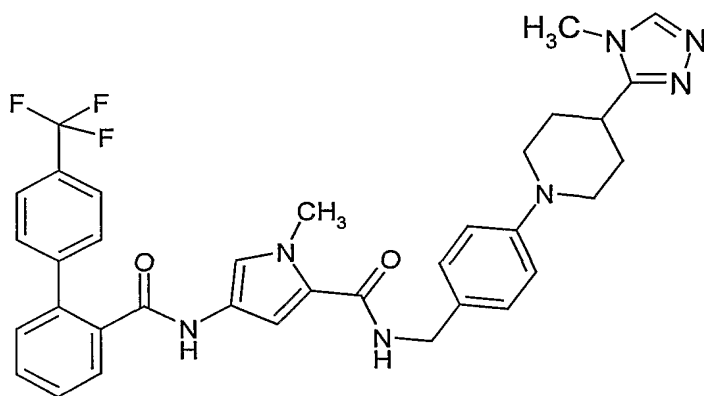
5 Beispiel 115

N-[4-(4-Phenylpiperidino)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure-amid

---

10 Herstellbar analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-(4-Phenylpiperidino)-benzylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

15 Beispiel 116



N-[4-[4-(4-Methyl-4-H-[1,2,4]triazol-3-yl)-piperidino]-phenylmethyl]-4-(4'-trifluoromethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure-amid

---

20 Herstellbar analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-[4-(4-Methyl-4-H-[1,2,4]triazol-3-yl)-piperidino]-benzylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.



Beispiel 117

N-[4-(4,4-Dimethylpiperidino)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure-amid

---

- 5 Herstellbar analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-(4,4-Dimethylpiperidino)-benzylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Beispiel 118

10

N-{4-[4-(4-Methylphenyl)piperidino]-phenylmethyl}-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure-amid

---

- Herstellbar analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, 4-[4-(4-Methylphenyl)piperidino]-benzylamin, TBTU  
15 und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Beispiel 119

20

(S)-N-[1-(Naphth-2-yl)-ethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

---

Herstellbar analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, (S)-1-(Naphth-2-yl)-ethylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

25

Beispiel 120

(R)-N-[1-(Naphth-2-yl)-ethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

---

- Hergestell analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, (R)-1-(Naphth-2-yl)-ethylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 98 % der Theorie

- 129 -

$R_f$ -Wert: 0.79 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{32}H_{26}ClF_3N_3O_2$  (541.58)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 540$   
 $(M+H)^+ = 542$   
 5  $(M+HCOO)^- = 586$

Beispiel 121 (entspricht enantiomerenreinem Bsp.80)

(S)-N-[1-(4-Chlorphenyl)-ethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, (R)-1-(4-Chlorphenyl)-ethylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 77 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.83 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{28}H_{23}ClF_3N_3O_2$  (525.96)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 524/26$  (Chlorisotope)  
 $(M+H)^+ = 526/28$  (Chlorisotope)

Beispiel 122 (entspricht enantiomerenreinem Bsp.80)

(R)-N-[1-(4-Chlorphenyl)-ethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäure, (S)-1-(4-Chlorphenyl)-ethylamin, TBTU und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 56 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.82 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{28}H_{23}ClF_3N_3O_2$  (525.96)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 524/26$  (Chlorisotope)  
 $(M+H)^+ = 526/28$  (Chlorisotope)

- 130 -

Beispiel 123Tabletten mit 5 mg Wirkstoff pro Tablette

5

## Zusammensetzung:

	Wirkstoff	5.0 mg
	Lactose-monohydrat	70.8 mg
10	Mikrokristalline Cellulose	40.0 mg
	Carboxymethylcellulose-Natrium, unlöslich quervernetzt	3.0 mg
	Magnesiumstearat	1.2 mg

Herstellung:

15

Der Wirkstoff wird für 15 Minuten zusammen mit Lactose-monohydrat, mikrokristalliner Cellulose und Carboxymethylcellulose-Natrium in einem geeigneten Diffusionsmischer gemischt. Magnesiumstearat wird zugesetzt und für weitere 3 Minuten mit den übrigen Stoffen vermischt.

20

Die fertige Mischung wird auf einer Tablettenpresse zu runden, flachen Tabletten mit Facette verpreßt.

Durchmesser der Tablette: 7 mm

Gewicht einer Tablette: 120 mg

25

Beispiel 124Kapseln mit 50 mg Wirkstoff pro Kapsel5    Zusammensetzung:

	Wirkstoff	50.0 mg
	Lactose-monohydrat	130.0 mg
	Maisstärke	65.0 mg
10	Siliciumdioxid hochdispers	2.5 mg
	Magnesiumstearat	2.5 mg

Herstellung:

15    Eine Stärkepaste wird hergestellt, indem ein Teil der Maisstärke mit einer geeigneten Menge heißen Wassers angequollen wird. Die Paste läßt man danach auf Zimmertemperatur abkühlen.

20    Der Wirkstoff wird in einem geeigneten Mischer mit Lactose-monohydrat und Maisstärke für 15 Minuten vorgemischt. Die Stärkepaste wird zugefügt und die Mischung wird ausreichend mit Wasser versetzt, um eine homogene feuchte Masse zu erhalten. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 1.6 mm gegeben. Das gesiebte Granulat wird auf Horden bei etwa 55°C für 12 Stunden getrocknet.

25

Das getrocknete Granulat wird danach durch Siebe mit den Maschenweiten 1.2 und 0.8 mm gegeben. Hochdisperses Silicium wird in einem geeigneten Mischer in 3 Minuten mit dem Granulat vermischt. Danach wird Magnesiumstearat zugesetzt und für weitere 3 Minuten gemischt.

30

Die fertige Mischung wird mit Hilfe einer Kapselfüllmaschine in leere Kapselhüllen aus Hartgelatine der Größe 1 gefüllt.

Beispiel 125Tabletten mit 200 mg Wirkstoff pro Tablette5    Zusammensetzung:

	Wirkstoff	200.0 mg
	Lactose-mMonohydrat	167.0 mg
	Microkristalline Cellulose	80.0 mg
10	Hydroxypropyl-methylcellulose, Typ 2910	10.0 mg
	Poly-1-vinyl-2-pyrrolidon, unlöslich quervernetzt	20.0 mg
	Magnesiumstearat	3.0 mg

Herstellung:

15

HPMC wird in heißem Wasser dispergiert. Die Mischung ergibt nach dem Abkühlen eine klare Lösung.

20

Der Wirkstoff wird in einem geeigneten Mischer für 5 Minuten mit Lactose Monohydrat und mikrokristalliner Cellulose vorgemischt. Die HPMC- Lösung wird hinzugefügt und das Mischen fortgesetzt bis eine homogene feuchte Masse erhalten wird. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb mit der Maschenweite 1.6 mm gegeben. Das gesiebte Granulat wird auf Horden bei etwa 55°C für 12 Stunden getrocknet.

25

Das getrocknete Granulat wird danach durch Siebe der Maschenweite 1.2 und 0.8 mm gegeben. Poly-1-vinyl-2-pyrrolidon wird in einem geeigneten Mischer für 3 Minuten mit dem Granulat vermischt. Danach wird Magnesiumstearat zugesetzt und für weitere 3 Minuten gemischt.

30

Die fertige Mischung wird auf einer Tablettenpresse zu oblongförmigen Tabletten verpreßt (16.2 x 7.9 mm).

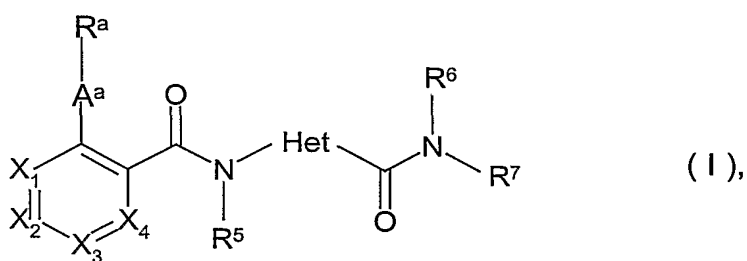
- 133 -

Gewicht einer Tablette: 480 mg

Patentansprüche

5

## 1. Heteroarylcarbonsäureamide der allgemeinen Formel



in der

10

 $X_1$  die Gruppe  $CR^1$ , $X_2$  die Gruppe  $CR^2$ ,15  $X_3$  die Gruppe  $CR^3$  und $X_4$  die Gruppe  $CR^4$  oder

20 eine oder zwei der Gruppen  $X_1$  bis  $X_4$  jeweils ein Stickstoffatom und die restlichen der Gruppen  $X_1$  bis  $X_4$  drei oder zwei der Gruppen  $CR^1$  bis  $CR^4$ ,

wobei  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^4$  jeweils ein Wasserstoffatom oder

25 eine oder zwei der Gruppen  $R^1$  bis  $R^4$  unabhängig voneinander jeweils ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, eine Trifluormethyl-, Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-

- 135 -

aminogruppe darstellen und die restlichen der Gruppen  $R^1$  bis  $R^4$  jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten,

wobei  $R^4$  zusätzlich zusammen mit  $R^5$  die Bedeutung einer  $-(CH_2)_n$ -Brücke annehmen kann, in der n die Zahl 1, 2 oder 3 darstellt, und

$A^a$  eine Bindung, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine -NH-, -N( $C_{1-3}$ -Alkyl)-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Carbonylgruppe,

eine der Gruppen -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -C≡C-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CO-, -CO-NH-, -NH-SO<sub>2</sub>- oder -SO<sub>2</sub>-NH-,

in denen ein an ein Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom oder/und ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom jeweils durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe ersetzt sein können und wobei ein Heteroatom der Gruppe  $A^a$  nicht mit einem Stickstoffatom einer 5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe  $R^a$  verknüpft ist,

$R^a$  eine Phenyl-, 1-Naphthyl- oder 2-Naphthylgruppe,

eine über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundene 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-4}$ -Alkyl- oder  $C_{1-4}$ -Alkylcarbonylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder



- 136 -

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

- 5 wobei an die vorstehend erwähnten 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die so gebildeten bicyclischen Heteroarylgruppen über den heteroaromatischen oder carbocyclischen Teil gebunden sein können und
- 10 wobei die vorstehend genannten Phenyl- und Naphthylgruppen sowie die mono- und bicyclischen Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, durch eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Acetyl-amino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-acetyl-amino-, Propionyl-
- 15 amino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-propionyl-amino-, Acetyl-, Propionyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonyl- oder Cyanogruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten, durch die vorstehend genannten Substituenten auch disubstituiert sein können, wobei die Substituenten
- 20 gleich oder verschieden sein können,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe, wobei

- 25 jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrests durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

- 30 eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

- 137 -

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxycarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

in einer 5-, 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -CH<sub>2</sub>- Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann oder

eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- Gruppe durch eine -CO-NR<sup>8</sup>- Gruppe ersetzt sein kann oder

eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- Gruppe durch eine -CO-NR<sup>8</sup>-CO- Gruppe ersetzt sein kann,

wobei R<sup>8</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe darstellt,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-5</sub>-Alkylgruppe,

Het eine über zwei Kohlenstoffatome oder, sofern Het eine 2-bindige Pyrrolgruppe bedeutet, auch über ein Kohlenstoff- und das Imino-Stickstoffatom, wobei letzteres mit der benachbarten Carbonylgruppe in Formel (I) verknüpft ist, gebundene 5-gliedrige Heteroarylengruppe, die

- 138 -

eine durch die Gruppe  $R^9$  substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

5 eine durch die Gruppe  $R^9$  substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom,

10 wobei  $R^9$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-5}$ -Alkylgruppe, eine terminal durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino- oder  $C_{1-5}$ -Alkoxy-carbonyl-aminogruppe substituierte  $-C_{2-3}$ -Alkylgruppe, eine Carboxy- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Phenyl-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-5}$ -Alkylcarbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe bedeutet oder  $R^9$  zusammen mit  $R^6$  eine  $-(CH_2)_p$ - Brücke darstellt, in der p die Zahl 2 oder 3 bedeutet,

15 oder eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

20 oder eine 6-gliedrige Heteroarylengruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

25 wobei die vorstehend genannten Heteroarylenreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine  $C_{1-5}$ -Alkylgruppe, durch eine  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)amino-, Acetyl-amino-, N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-acetyl-amino-, Propionyl-amino-, N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-propionyl-amino-, Acetyl-, Propionyl-, Benzoyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-carbonyl- Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino-carbonyl- oder Cyanogruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von  
30 mehr als ein Heteroatom enthaltenden 5-gliedrigen monocyclischen Heteroaryl-resten, durch die vorstehend genannten Substituenten auch disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

- 139 -

R<sup>6</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

R<sup>7</sup> eine C<sub>1-9</sub>-Alkylgruppe,

- 5 eine geradkettige oder verzweigte, einfach, zweifach oder dreifach ungesättigte C<sub>3-9</sub>-Alkenyl- oder C<sub>3-9</sub>-Alkynylgruppe, wobei die Mehrfachbindungen von der Stickstoff-Kohlenstoff-Bindung isoliert sind,

- 10 eine geradkettige C<sub>2-6</sub>-Alkylgruppe, die terminal durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine durch einen C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylrest substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, wobei

- 15 ein Wasserstoffatom in 3-Stellung des Cyclopentylrestes und in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrestes jeweils durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-5</sub>-Alkoxy-, C<sub>1-5</sub>-Alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Amino-, C<sub>1-5</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)amino-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, C<sub>1-5</sub>-Alkyl-carbonylamino-, Benzoylamino-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Benzoylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Phenylamino-carbonyl-,  
20 Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-carbonyl-, Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe ersetzt sein kann oder

- 25 jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrestes durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, Phenyl-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-carbonyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-aminocarbonyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-carbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-carbonylgruppe substituierte  
30 Iminogruppe ersetzt sein kann oder

- 140 -

in einem 5- oder 6-gliedrigen Cycloalkylrest eine oder zwei durch mindestens eine Bindung voneinander und von der Position 1 getrennte Einfachbindungen jeweils mit einem Phenylrest kondensiert sein können, wobei in einem so gebildeten bi-oder tricyclischen Ringsystem das an das gesättigte Kohlenstoffatom in Position 1 gebundene Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkylamino-carbonyl-,  
5 Di-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)amino-carbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-carbonyl- oder C<sub>1-5</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe, in denen terminale Methylgruppen jeweils ganz oder teilweise fluoriert sein können, ersetzt sein kann,

10 eine gegebenenfalls durch eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, die

durch eine Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe,

15 durch eine Phenyl-, 1-Naphthyl- oder 2-Naphthylgruppe,

durch eine über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundene 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

20 eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonyl-, Phenylcarbonyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

25 eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

30

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

- 141 -

durch eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei an die vorstehend erwähnten 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die so gebildeten bicyclischen Heteroarylgruppen über den heteroaromatischen oder carbocyclischen Teil gebunden sein können,

wobei die vorstehend genannten Phenyl- und Naphthylgruppen sowie die mono- und bicyclischen Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-5</sub>-Alkoxy-carbonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Acetylamino-, Propionylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-benzoylamino-, Acetyl-, Propionyl-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)aminocarbonyl-, oder Cyanogruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten, durch die vorstehend genannten Substituenten auch disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

substituiert ist,

eine durch einen Phenylrest und eine Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

eine Phenyl-C<sub>2-5</sub>-alkenyl-CH<sub>2</sub>-, Phenyl-C<sub>2-5</sub>-alkinyl-CH<sub>2</sub>-, Heteroaryl-C<sub>2-5</sub>-alkenyl-CH<sub>2</sub>- oder Heteroaryl-C<sub>2-5</sub>-alkinyl-CH<sub>2</sub>-Gruppe, in denen ein Wasserstoffatom der Methylengruppe in Position 1 durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann und davon unabhängig der Phenylteil sowie der Heteroarylteil durch Fluor-, Chlor- oder

- 142 -

Bromatome, durch C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Phenyl-, Heteroaryl- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die Disubstitution durch zwei aromatische Gruppen ausgeschlossen ist,

5

wobei Heteroaryl eine über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundene 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

10

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

15

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

20

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

oder eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

25

wobei an die vorstehend erwähnten 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die so gebildeten bicyclischen Heteroarylgruppen über den heteroaromatischen oder carbocyclischen Teil gebunden sein können,

die im C<sub>1-3</sub>-Alkylteil gegebenenfalls durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl- oder C<sub>3-5</sub>-Cycloalkylgruppe substituierte Gruppe R<sup>b</sup>-A<sup>b</sup>-E<sup>b</sup>-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, in der

30

R<sup>b</sup> eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, C<sub>2-4</sub>-Alkenyl-, C<sub>2-4</sub>-Alkynyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-,

- 143 -

C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Acetylamino-, Propionylamino-, Acetyl-, Propionyl-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonyl- oder Cyano-

gruppen mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

über ein Kohlenstoffatom oder, sofern A<sup>b</sup> eine Bindung, eine -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Sulfonyl- oder Carbonylgruppe darstellt, auch über ein Stickstoffatom gebunden sein kann und die

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei an die vorstehend erwähnten 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die so gebildeten bicyclischen Heteroarylgruppen über den heteroaromatischen oder carbocyclischen Teil gebunden sein können,



- 144 -

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, C<sub>2-4</sub>-Alkenyl-, C<sub>2-4</sub>-Alkynyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Acetyl-amino-, Propionyl-amino-, Acetyl-, Propionyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-carbonyl- oder Cyanogruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten, durch die vorstehend genannten Substituenten auch disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe, in der

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrests durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in 3-Stellung einer Cyclopentylgruppe oder in 3- oder 4-Stellung einer Cyclohexyl- oder Cycloheptylgruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentylen-, n-Hexylen-, 1,2-Ethylendioxy- oder 1,3-Propylendioxygruppe ersetzt sein können und in den so gebildeten Ringen ein oder zwei Wasserstoffatome durch C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen ersetzt sein können,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

- 145 -

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

5

jeweils das Kohlenstoffatom in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Hydroxycarbonyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-, Phenyl-, 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-1,2,4-triazol-3-yl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe substituiert oder

10

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

15

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen oder in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylenimino- gruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentylen-, n-Hexylen-, 1,2-Ethylendioxy- oder 1,3-Propylendioxygruppe ersetzt sein können und in den so gebildeten Ringen ein oder zwei Wasserstoffatome durch C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen ersetzt sein können oder

20

25

in einer 5-, 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -CH<sub>2</sub>- Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann oder

30

eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- Gruppe durch eine -CO-NR<sup>8</sup>- Gruppe ersetzt sein kann oder

- 146 -

eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte  $-(CH_2)_3-$  Gruppe durch eine  $-CO-NR^8-CO-$  Gruppe ersetzt sein kann,

wobei  $R^8$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe darstellt,

5

$A^b$  eine Bindung, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine  $-NH-$ ,  $-N(C_{1-3}\text{-Alkyl})-$ , Sulfinyl-, Sulfonyl- oder eine Carbonylgruppe,

eine der Gruppen  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-$ ,  $-O-CH_2-$ ,  $-CH_2-O-$ ,  $NH-CH_2-$ ,  $-CH_2-NH-$ ,  
 $-NH-CO-$ ,  $-CO-NH-$ ,  $-NH-SO_2-$ ,  $-SO_2-NH-$ ,  $-CH=CH-$  oder  $-C\equiv C-$ ,

10

in denen ein an ein Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom oder/und ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom jeweils durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe ersetzt sein können und wobei ein Heteroatom der Gruppe  $A^b$  nicht mit einem Stickstoffatom einer 5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe  $R^b$  verknüpft ist,

15

$E^b$  eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe, durch eine Trifluormethyl-, Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Fluor-methoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-,  
 $Di-(C_{1-3}\text{-alkyl})amino-$ ,  $Amino-C_{1-3}\text{-alkyl-}$ ,  $C_{1-3}\text{-Alkylamino-}C_{1-3}\text{-alkyl-}$ ,  
 $Di-(C_{1-3}\text{-alkyl})amino-C_{1-3}\text{-alkyl-}$ , Acetylamino-, Propionylamino-, Acetyl-,  
 Propionyl-, Carboxy-,  $C_{1-3}\text{-Alkoxy-carbonyl-}$ ,  $C_{1-3}\text{-Alkoxy-carbonyl-}C_{1-3}\text{-alkyl-}$ ,  
 Aminocarbonyl-,  $C_{1-3}\text{-Alkylamino-carbonyl-}$ ,  $Di-(C_{1-3}\text{-alkyl})amino-carbonyl-$  oder  
 Cyanogruppe substituierte Phenylengruppe,

20

25

die im  $C_{1-3}$ -Alkylteil gegebenenfalls durch eine  $C_{1-4}$ -Alkyl- oder  $C_{3-5}$ -Cycloalkylgruppe substituierte Gruppe  $R^c-A^c-E^c-C_{1-3}\text{-alkyl-}$ , in der

30

$R^c$  die vorstehend für  $R^b$  erwähnten Bedeutungen annimmt, wobei eine Bezugnahme auf  $A^b$  durch eine Bezugnahme auf  $A^c$  zu ersetzen ist,

- 147 -

A<sup>c</sup> die vorstehend für A<sup>b</sup> erwähnten Bedeutungen annimmt, wobei eine Bezugnahme auf R<sup>b</sup> durch eine Bezugnahme auf R<sup>c</sup> zu ersetzen ist,

E<sup>c</sup> eine über zwei Kohlenstoffatome oder über ein Kohlenstoffatom und ein Imino-Stickstoffatom gebundene 5-gliedrige Heteroarylengruppe, wobei das Iminostickstoffatom der Heteroarylengruppe nicht mit einem Heteroatom der Gruppe A<sup>c</sup> verknüpft ist und wobei die Heteroarylengruppe

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

oder eine 6-gliedrige Heteroarylengruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei an die vorstehend erwähnten 5-gliedrigen, ein oder zwei Heteroatome enthaltenden Heteroarylengruppen sowie an die vorstehend erwähnten 6-gliedrigen Heteroarylengruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die so gebildeten bicyclischen Heteroarylengruppen über den heteroaromatischen oder/und den carbocyclischen Teil gebunden sein können,

und wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heteroarylenreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch

- 148 -

eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, durch eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Acetyl-, Propionyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

5

oder R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> zusammen eine n-Alkylen-Brücke mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, in der

10

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

15

eine -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gruppe durch eine 1,2-verknüpfte Phenylengruppe ersetzt sein kann, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Acetyl-, Propionyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Cyano-, Phenyloxy- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei eine Disubstitution mit der letztgenannten Gruppe ausgeschlossen ist,

20

wobei die vorstehend genannten Phenyloxy- und Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppen im Phenylteil ihrerseits durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Acetylamino-, oder Cyanogruppe substituiert sein können,

25

30

oder jeweils das Kohlenstoffatom in Position 3 einer n-Pentyl- oder n-Hexylengruppe durch eine terminal durch eine Phenyl-, Cyano-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino- oder eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, durch eine Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, N-C<sub>1-3</sub>-Alkyl-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-

gruppe monosubstituiert oder durch eine Phenylgruppe und eine Cyano-, Hydroxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe disubstituiert sein kann oder

die Methylengruppe in Position 3 einer n-Pentyl- oder n-Hexylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

eine Methylengruppe in Position 1 in einer n-Butyl-, n-Pentyl- oder n-Hexylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

bedeuten, wobei die bei der Definition der vorstehend genannten Reste als unsubstituiert oder monosubstituiert erwähnten Phenylgruppen sowie aromatischen oder heteroaromatischen Molekülteile, sofern nichts anderes erwähnt wurde, im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen, durch Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Acetyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Amino-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Cyanogruppen substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die resultierenden aromatischen Gruppen und Molekülteile maximal disubstituiert sind,

die Wasserstoffatome in den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten C<sub>1-3</sub>-Alkyl- und Alkoxygruppen teilweise oder ganz durch Fluoratome ersetzt sein können,

die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Alkylteile mit mehr als zwei Kohlenstoffatomen geradkettig oder verzweigt sein können, soweit nichts anderes erwähnt wurde,

- 150 -

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein können oder/und

5

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

10

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

15

X<sub>1</sub> bis X<sub>4</sub> wie im Anspruch 1 erwähnt definiert sind,

A<sup>a</sup> eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-, Sulfonyl- oder Carbonylgruppe,

20

eine der Gruppen -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CO-, -CO-NH-, -NH-SO<sub>2</sub>- oder -SO<sub>2</sub>-NH-,

in denen ein an ein Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom oder/und ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können und wobei ein Heteroatom der Gruppe A<sup>a</sup> nicht mit einem Stickstoffatom einer 5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe R<sup>a</sup> verknüpft ist,

25

R<sup>a</sup> eine Phenylgruppe,

30

eine über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundene 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

- 151 -

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

5 eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom enthält,

eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

10 wobei die vorstehend genannten Phenyl und Heteroarylgruppen im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, durch eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Acetylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-acetylamino-, Acetyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

15

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe, wobei

die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6-gliedrigen Cycloalkylrests durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfonylgruppe oder durch eine  
20 gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonyl- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

25 ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder  
30



- 152 -

in einer 5-, 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe eine mit dem Imino-  
stickstoffatom verknüpfte  $-\text{CH}_2-$  Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein  
kann oder

eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte  $-(\text{CH}_2)_2-$  Gruppe durch eine  
 $-\text{CO}-\text{NR}^8-$  Gruppe ersetzt sein kann oder  
eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte  $-(\text{CH}_2)_3-$  Gruppe durch eine  
 $-\text{CO}-\text{NR}^8-\text{CO}-$  Gruppe ersetzt sein kann,

wobei  $\text{R}^8$  ein Wasserstoffatom oder eine  $\text{C}_{1-3}$ -Alkylgruppe darstellt,

$\text{R}^5$  ein Wasserstoffatom oder eine  $\text{C}_{1-3}$ -Alkylgruppe,

**Het** eine über zwei Kohlenstoffatome gebundene 5-gliedrige Heteroarylengruppe, die

eine durch die Gruppe  $\text{R}^9$  substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder  
Schwefelatom oder

eine durch die Gruppe  $\text{R}^9$  substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder  
Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom,

wobei  $\text{R}^9$  ein Wasserstoffatom, eine  $\text{C}_{1-5}$ -Alkylgruppe, eine terminal durch  
eine Amino-,  $\text{C}_{1-3}$ -Alkylamino-, Di- $(\text{C}_{1-3}$ -alkyl)-amino- oder  $\text{C}_{1-5}$ -Alkoxy-  
carbonyl-aminogruppe substituierte  $-\text{C}_{2-3}$ -Alkylgruppe, eine  
Carboxy- $\text{C}_{1-3}$ -alkyl-,  $\text{C}_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl- $\text{C}_{1-3}$ -alkyl-, Phenyl-, Phenyl-  
 $\text{C}_{1-3}$ -alkyl-,  $\text{C}_{1-5}$ -Alkylcarbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe bedeutet oder  $\text{R}^9$   
zusammen mit  $\text{R}^6$  eine  $-(\text{CH}_2)_p-$  Brücke darstellt, in der p die Zahl 2 oder 3  
bedeutet,

oder eine gegebenenfalls durch eine  $\text{C}_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe  
und zwei Stickstoffatome oder

- 153 -

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

oder eine 6-gliedrige Heteroarylengruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

5 wobei die vorstehend genannten Heteroarylenreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, durch eine Cyclopropyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Acetylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-acetylamino, Acetyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonylgruppe substituiert sein  
10 können,

R<sup>6</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe,

R<sup>7</sup> eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

15

eine geradkettige C<sub>2-6</sub>-Alkylgruppe, die terminal durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine durch einen C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylrest substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, wobei

20

ein Wasserstoffatom in 3-Stellung des Cyclopentylrestes und in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrestes jeweils durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkoxy-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, C<sub>1-5</sub>-Alkyl-carbonylamino-, Benzoylamino-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Benzoylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Phenylamino-carbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-carbonyl-, Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe ersetzt sein kann oder

25

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrestes durch eine gegebenenfalls durch eine Phenyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, Phenyl-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-carbonyl-, Phenylaminocarbonyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylamino-carbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-carbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-carbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

30

in einem 5- oder 6-gliedrigen Cycloalkylrest eine oder zwei durch mindestens eine Bindung voneinander und von der Position 1 getrennte Einfachbindungen jeweils mit einem Phenylrest kondensiert sein können, wobei in einem so gebildeten bi-oder tricyclischen Ringsystem das an das gesättigte Kohlenstoffatom in Position 1 gebundene Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonyl- oder C<sub>1-5</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe, in denen terminale Methylgruppen jeweils ganz oder teilweise fluoriert sein können, ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, die

durch eine Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonylgruppe,

durch eine Phenyl-, 1-Naphthyl- oder 2-Naphthylgruppe,

durch eine über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundene 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom enthält,

durch eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei die vorstehend genannten Phenylgruppen sowie die Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Acetyl-amino-, Acetyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-5</sub>-Alkoxy-carbonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonylgruppe monosubstituiert oder durch die vorstehend genannten Substituenten auch disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

substituiert ist,

eine durch einen Phenylrest und eine Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

eine Phenyl-C<sub>2-3</sub>-alkenyl-CH<sub>2</sub>- oder Phenyl-C<sub>2-3</sub>-alkinyl-CH<sub>2</sub>-Gruppe, in denen ein Wasserstoffatom der Methylengruppe in Position 1 durch eine Methylgruppe ersetzt sein kann und davon unabhängig der Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Phenyl-, Pyridyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, Pyrazolyl- oder Thiazolylgruppe substituiert sein kann,

die im C<sub>1-3</sub>-Alkylteil gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Gruppe R<sup>b</sup>-A<sup>b</sup>-E<sup>b</sup>-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, in der

R<sup>b</sup> eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Cyclopropyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Acetyl-amino-, Acetyl-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonyl- oder Cyanogruppen mono- oder

- 156 -

disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

5

über ein Kohlenstoffatom oder, sofern A<sup>b</sup> eine Bindung, eine -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Sulfonyl- oder Carbonylgruppe darstellt, auch über ein Stickstoffatom gebunden sein kann und die

10

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

15

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

20

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

25

wobei die vorstehend genannten Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Acetyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-carbonylgruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als

30

zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten, durch die vorstehend genannten Substituenten auch disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe, in der

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt  
sein können oder/und

die Methylengruppe in 4-Stellung eines Cyclohexylrests durch ein Sauerstoff-  
atom, durch eine Sulfonylgruppe- oder durch eine gegebenenfalls durch eine  
C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocar-  
bonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe  
ersetzt sein kann oder

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in 3-Stellung einer Cyclo-  
pentylgruppe oder in 3- oder 4-Stellung einer Cyclohexyl- oder Cycloheptyl-  
gruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentyl-, n-Hexylen-, 1,2-Ethylendioxy-  
oder 1,3-Propylendioxygruppe ersetzt sein können,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt  
sein können oder/und

jeweils das Kohlenstoffatom in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cyclo-  
alkyleniminogruppe durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-, Phenyl-  
oder 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-1,2,4-triazol-3-ylgruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoffatom, durch eine Sulfonylgruppe oder durch eine  
gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-  
carbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe  
ersetzt sein kann oder

- 158 -

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen oder in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentylen-, n-Hexylen-, 1,2-Ethylen-dioxy- oder 1,3-Propylenedioxygruppe ersetzt sein können oder

in einer 5-, 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -CH<sub>2</sub>- Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann

A<sup>b</sup> eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-, Sulfonyl- oder eine Carbonylgruppe,

eine der Gruppen -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -C≡C-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CO-, -CO-NH-, -NH-SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-NH-,

in denen ein an ein Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom oder/und ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können und wobei ein Heteroatom der Gruppe A<sup>b</sup> nicht mit einem Stickstoffatom einer 5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe R<sup>b</sup> verknüpft ist, und

E<sup>b</sup> eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, durch eine Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Acetylamino-, Acetyl-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonyl- oder Cyanogruppe substituierte Phenylengruppe bedeuten, oder

die Gruppe R<sup>c</sup>-A<sup>c</sup>-E<sup>c</sup>-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, in der

- 159 -

$R^c$  die vorstehend für  $R^b$  erwähnten Bedeutungen annimmt, wobei eine Bezugnahme auf  $A^b$  durch eine Bezugnahme auf  $A^c$  zu ersetzen ist,

5  $A^c$  eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine  $-CH_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-N(C_{1-3}\text{-Alkyl})-$ ,  $-NH-CO-$ ,  $-CO-NH-$  oder Carbonylgruppe,

wobei ein Heteroatom der Gruppe  $A^c$  nicht mit einem Stickstoffatom einer 5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe  $R^c$  verknüpft ist, und

10  $E^c$  eine über zwei Kohlenstoffatome oder über ein Kohlenstoffatom und ein Imino-Stickstoffatom gebundene 5-gliedrige Heteroaryleneinheit, wobei das Iminostickstoffatom der Heteroaryleneinheit nicht mit einem Heteroatom der Gruppe  $A^c$  verknüpft ist und wobei die Heteroaryleneinheit

15 eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom  
20 oder

eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

25 ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

oder eine 6-gliedrige Heteroaryleneinheit, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

30 wobei die vorstehend genannten 5- und 6-gliedrigen Heteroaryleneinheiten im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe, durch eine  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-,



- 160 -

C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können, bedeuten,

- 5 oder R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> zusammen eine n-Alkylen-Brücke mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen darstellen, in der

ein Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und eine -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gruppe durch eine 1,2-verknüpfte Phenylengruppe ersetzt sein  
10 kann, die durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Acetylamino-, Acetyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Cyanogruppe oder durch eine im Phenyl-  
15 teil gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Acetylamino- oder Cyanogruppe substituierte Phenyloxy- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert sein kann,

oder das Kohlenstoffatom in Position 3 einer n-Pentylengruppe durch eine terminal  
20 durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino- oder eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, durch eine Phenyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe monosubstituiert oder durch eine Phenylgruppe und eine Cyanogruppe disubstituiert sein kann oder

25 die Methylengruppe in Position 3 einer n-Pentylengruppe durch ein Sauerstoffatom, durch eine Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

30 bedeuten, wobei die bei der Definition der vorstehend genannten Reste als unsubstituiert oder monosubstituiert erwähnten Phenylgruppen sowie aromatischen oder

- 161 -

heteroaromatischen Molekülteile, sofern nichts anderes erwähnt wurde, im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, durch eine Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Alkylteile mit mehr als zwei Kohlenstoffatomen geradkettig oder verzweigt sein können, soweit nichts anderes erwähnt wurde,

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein können oder/und

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Imino-gruppen jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

3. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

X<sub>1</sub> die Gruppe CR<sup>1</sup>,

X<sub>2</sub> die Gruppe CR<sup>2</sup>,

X<sub>3</sub> die Gruppe CR<sup>3</sup> und

- 162 -

X<sub>4</sub> die Gruppe CR<sup>4</sup> oder

eine der Gruppen X<sub>1</sub> bis X<sub>4</sub> ein Stickstoffatom und die restlichen der Gruppen X<sub>1</sub> bis X<sub>4</sub> drei der Gruppen CR<sup>1</sup> bis CR<sup>4</sup>,

5

wobei R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils ein Wasserstoffatom oder

eine oder zwei der Gruppen R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> unabhängig voneinander jeweils ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, eine Trifluormethyl-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe darstellen und die restlichen der Gruppen R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten,

10

wobei R<sup>4</sup> zusätzlich zusammen mit R<sup>5</sup> die Bedeutung einer -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Brücke annehmen kann, in der n die Zahl 1, 2 oder 3 darstellt, und

15

A<sup>a</sup> eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -NH-, -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-, Sulfonyl- oder Carbonylgruppe oder eine über das Kohlenstoff- bzw. Schwefelatom mit der Gruppe R<sup>a</sup> in Formel (I) verknüpfte -NH-CH<sub>2</sub>-, -NH-CO-, -NH-SO<sub>2</sub>-Gruppe,

20

wobei ein Heteroatom der Gruppe A<sup>a</sup> nicht mit einem Stickstoffatom einer 5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe R<sup>a</sup> verknüpft ist,

R<sup>a</sup> eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe,

25

eine über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundene Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl- oder Thiazolylgruppe,

wobei ein Stickstoffatom der Pyrrolyl-, Pyrazolyl- und Imidazolylgruppe durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert sein kann und die Phenylgruppe sowie die vorstehend genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-,

30

- 163 -

C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

5

die Methylengruppe in Position 4 einer 6-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Methylgruppe substituiert oder durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

10

in einer Piperidinogruppe eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -CH<sub>2</sub>-Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann oder

eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- Gruppe durch eine -CO-NR<sup>8</sup>- Gruppe ersetzt sein kann oder

15

eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- Gruppe durch eine -CO-NR<sup>8</sup>-CO- Gruppe ersetzt sein kann,

wobei R<sup>8</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe darstellt,

20

R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

**Het** eine über zwei Kohlenstoffatome gebundene 5-gliedrige Heteroarylengruppe, die

25

eine durch die Gruppe R<sup>9</sup> substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine durch die Gruppe R<sup>9</sup> substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom enthält,

30

wobei R<sup>9</sup> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, eine terminal durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-aminogruppe substituierte -C<sub>2-3</sub>-Alkylgruppe, eine

- 164 -

Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder  
C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonylgruppe bedeutet oder R<sup>9</sup> zusammen mit R<sup>6</sup> eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-  
Brücke darstellt, in der p die Zahl 2 oder 3 bedeutet,

5 oder eine Pyridinyl- oder Pyrimidinylgruppe,

wobei die vorstehend genannten Heteroarylenreste im Kohlenstoffgerüst durch  
ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Al-  
koxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Acetyl-  
10 amino- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

R<sup>6</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

R<sup>7</sup> eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,  
15

eine geradkettige C<sub>2-6</sub>-Alkylgruppe, die terminal durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-  
oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine terminal durch einen C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylrest substituierte C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, wobei  
20

ein Wasserstoffatom in 4-Stellung eines Cyclohexylrestes durch eine C<sub>1-5</sub>-Al-  
koxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-methyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-,  
Phenyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-carbonylamino-, Benzoylamino-, Phenylaminocarbonyl-, Phe-  
nyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-aminocarbonyl-, Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe ersetzt  
25 sein kann oder

in einem Cyclopentylrest eine oder zwei durch mindestens eine Bindung vonei-  
nander und von der Position 1 getrennte Einfachbindungen jeweils mit einem  
Phenylrest kondensiert sein können, wobei in einem so gebildeten bi-oder tricyc-  
30 lischen Ringsystem das an das gesättigte Kohlenstoffatom in Position 1 gebun-  
dene Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-

- 165 -

amino-carbonylgruppe, in denen terminale Methylgruppen jeweils ganz oder teilweise fluoriert sein können, ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>3-5</sub>-Cycloalkylgruppe substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,  
5 die

durch eine Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonylgruppe oder

durch eine Phenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrrolyl-,  
10 Furanyl-, Thienyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl- oder Isothiazolylgruppe,

wobei ein Stickstoffatom der Pyrrolyl-, Pyrazolyl- und Imidazolylgruppe durch  
eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann und die  
15 Phenylgruppe sowie die vorstehend genannten heteroaromatischen Gruppen  
im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine  
C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-,  
Trifluormethoxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Amino-,  
C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino- oder Cyanogruppe substituiert sein  
20 können,

substituiert ist,

eine durch einen Phenylrest und eine Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe  
25 substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

eine Phenyl-C<sub>2-3</sub>-alkinyl-CH<sub>2</sub>-Gruppe, in der ein Wasserstoffatom der Methylen-  
gruppe in Position 1 durch eine Methylgruppe ersetzt sein kann und davon unabhän-  
gig der Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-,  
30 Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Phenyl- oder Cyanogruppe substituiert sein kann,

- 166 -

die im C<sub>1-3</sub>-Alkylteil gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Gruppe R<sup>b</sup>-A<sup>b</sup>-E<sup>b</sup>-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, in der

5 R<sup>b</sup> eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Phenylgruppe,

10 eine 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

über ein Kohlenstoffatom oder, sofern A<sup>b</sup> eine Bindung darstellt, auch über ein Stickstoffatom gebunden sein kann und die eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

15 eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

20 eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

25 eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

30 wobei die vorstehend genannten Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino- oder Acetylaminogruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe und einen Substituenten ausgewählt aus

- 167 -

Fluor, Chlor, Brom, C<sub>1-3</sub>-Alkyl, Trifluormethyl, Phenyl, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy und Trifluormethoxy auch disubstituiert sein können,

eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylgruppe, wobei

5

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in 3-Stellung einer Cyclopentylgruppe oder in 3- oder 4-Stellung einer Cyclohexylgruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentyl- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können,

10

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und

15

jeweils das Kohlenstoffatom in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-, Phenyl- oder 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-1,2,4-triazol-3-ylgruppe substituiert sein kann oder

20

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen oder in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentyl- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können,

25

A<sup>b</sup> eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -O-CH<sub>2</sub>-, Carbonyl-, -NH-CO- oder -CO-NH-Gruppe,

in denen ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

30

E<sup>b</sup> eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-,



- 168 -

C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Acetylamino- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Phenylengruppe bedeuten, oder

die Gruppe R<sup>c</sup>-A<sup>c</sup>-E<sup>c</sup>-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, in der

5

R<sup>c</sup> eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Phenylgruppe oder

10

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und

15

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen oder in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentylen- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können,

20

A<sup>c</sup> eine Bindung,

E<sup>c</sup> eine über zwei Kohlenstoffatome gebundene 5-gliedrige Heteroarylengruppe, die

25

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

30

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

- 169 -

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

5

oder eine Pyridinylen-, Pyridazinylen- oder Pyrimidinylengruppe,

wobei die vorstehend genannten 5- und 6-gliedrigen Heteroarylenreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Acetylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können, bedeutet,

10

oder R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> zusammen eine n-Alkylen-Brücke mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen darstellen, in der

15

ein Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und

eine -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gruppe durch eine gegebenenfalls durch eine Phenyloxy- oder Benzylgruppe substituierte 1,2-verknüpfte Phenylengruppe ersetzt sein kann, wobei

20

die Phenyloxy- oder Benzylgruppe im aromatischen Teil und die Phenylengruppe unabhängig voneinander durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Acetylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

25

oder das Kohlenstoffatom in Position 3 einer n-Pentylengruppe durch eine terminal durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Acetylamino- oder N-(Methyl)-acetylaminogruppe oder eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-

30

- 170 -

gruppe substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe monosubstituiert oder durch eine Phenylgruppe und eine Cyanogruppe disubstituiert sein kann,

bedeuten, wobei die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Phenylgruppen, sofern nichts anderes erwähnt wurde, durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, durch eine Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Phenyl-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Acetylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Alkylteile mit mehr als zwei Kohlenstoffatomen geradkettig oder verzweigt sein können, soweit nichts anderes erwähnt wurde,

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein können oder/und

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

4. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

X<sub>1</sub> die Gruppe CR<sup>1</sup>,

X<sub>2</sub> die Gruppe CR<sup>2</sup>,

- 171 -

$X_3$  die Gruppe  $CR^3$  und

$X_4$  die Gruppe  $CR^4$  oder

- 5 eine der Gruppen  $X_1$  bis  $X_4$  ein Stickstoffatom und die restlichen der Gruppen  $X_1$  bis  $X_4$  drei der Gruppen  $CR^1$  bis  $CR^4$ ,

wobei  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^4$  jeweils ein Wasserstoffatom oder

- 10 eine oder zwei der Gruppen  $R^1$  bis  $R^4$  unabhängig voneinander jeweils ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, eine Trifluormethyl-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe darstellen und die restlichen der Gruppen  $R^1$  bis  $R^4$  jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten,

- 15 wobei  $R^4$  zusätzlich zusammen mit  $R^5$  die Bedeutung einer  $-(CH_2)_n$ -Brücke annehmen kann, in der  $n$  die Zahl 1, 2 oder 3 darstellt, und

- $A^a$  eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-N(C_{1-3}\text{-Alkyl})-$ , Sulfonyl- oder Carbonylgruppe oder eine über das Kohlenstoff- bzw. Schwefelatom  
20 mit der Gruppe  $R^a$  in Formel (I) verknüpfte  $-NH-CH_2-$ ,  $-NH-CO-$ ,  $-NH-SO_2$ -Gruppe,

wobei ein Heteroatom der Gruppe  $A^a$  nicht mit einem Stickstoffatom einer 5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe  $R^a$  verknüpft ist,

- 25  $R^a$  eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe,

eine über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundene Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl- oder Thiazolylgruppe,

- 30 wobei ein Stickstoffatom der Pyrrolyl-, Pyrazolyl- und Imidazolylgruppe durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituiert sein kann und die Phenylgruppe sowie die vorstehend genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch

- 172 -

ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Älkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

5 eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

die Methylengruppe in Position 4 einer 6-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Methylgruppe substituiert oder durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

in einer Piperidinogruppe eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -CH<sub>2</sub>- Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann oder eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- Gruppe durch eine -CO-NR<sup>8</sup>- Gruppe ersetzt sein kann oder eine mit dem Iminostickstoffatom verknüpfte -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- Gruppe durch eine -CO-NR<sup>8</sup>-CO- Gruppe ersetzt sein kann,

wobei R<sup>8</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe darstellt,

20 R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

**Het** eine 2,4-verknüpfte Pyrrolylen- oder Imidazolylengruppe, die jeweils über die Position 2 an die benachbarte Carbonylgruppe der Formel I gebunden sind und die

25 an einem Stickstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert sind und im Kohlenstoffgerüst durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe oder eine Trifluormethylgruppe substituiert sein können,

30 R<sup>6</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

R<sup>7</sup> eine terminal durch einen C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylrest substituierte C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, wobei

- 173 -

ein Wasserstoffatom in 4-Stellung eines Cyclohexylrestes durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkoxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-methyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, Phenyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-carbonylamino-, Benzoylamino-, Phenylaminocarbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-aminocarbonyl-, Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe ersetzt sein kann oder

in einem Cyclopentylrest eine oder zwei durch mindestens eine Bindung voneinander und von der Position 1 getrennte Einfachbindungen jeweils mit einem Phenylrest kondensiert sein können, wobei in einem so gebildeten bi-oder tricyclischen Ringsystem das an das gesättigte Kohlenstoffatom in Position 1 gebundene Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-carbonylgruppe, in denen terminale Methylgruppen jeweils ganz oder teilweise fluoriert sein können, ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>3-5</sub>-Cycloalkylgruppe substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, die

durch eine Phenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl- oder Isothiazolylgruppe,

wobei ein Stickstoffatom der Pyrrolyl-, Pyrazolyl- und Imidazolylgruppe durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann und die Phenylgruppe sowie die vorstehend genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

substituiert ist,

- 174 -

eine durch einen Phenylrest und eine Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

- 5 eine Phenyl-C<sub>2-3</sub>-alkinyl-CH<sub>2</sub>-Gruppe, in der ein Wasserstoffatom der Methylengruppe in Position 1 durch eine Methylgruppe ersetzt sein kann und davon unabhängig der Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Phenyl- oder Cyanogruppe substituiert sein kann,
- 10 die im C<sub>1-3</sub>-Alkylteil gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Gruppe R<sup>b</sup>-A<sup>b</sup>-E<sup>b</sup>-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, in der

- R<sup>b</sup> eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Fluormethoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Phenylgruppe,
- 15

eine 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

- 20 über ein Kohlenstoffatom oder, sofern A<sup>b</sup> eine Bindung darstellt, auch über ein Stickstoffatom gebunden sein kann und die eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

- 25 eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

- eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder
- 30

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

- 175 -

eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

5 wobei die vorstehend genannten Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di- (C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino- oder Acetylaminogruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe und einen Substituenten ausgewählt aus  
10 Fluor, Chlor, Brom, C<sub>1-3</sub>-Alkyl, Trifluormethyl, Phenyl, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy und Trifluormethoxy auch disubstituiert sein können,

eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylgruppe, wobei

15 die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in 3-Stellung einer Cyclopentylgruppe oder in 3- oder 4-Stellung einer Cyclohexylgruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentilen- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können,

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

20 der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und

25 jeweils das Kohlenstoffatom in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-, Phenyl- oder 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-1,2,4-triazol-3-ylgruppe substituiert sein kann oder

30 die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen oder in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentilen- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können,



- 176 -

A<sup>b</sup> eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -O-CH<sub>2</sub>-, Carbonyl-, -NH-CO- oder -CO-NH-Gruppe,

5 in denen ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

E<sup>b</sup> eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-,  
10 C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Acetylamino- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Phenylengruppe bedeuten, oder

die Gruppe R<sup>c</sup>-A<sup>c</sup>-E<sup>c</sup>-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, in der

15 R<sup>c</sup> eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Phenylgruppe oder

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

20

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und

25 die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen oder in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentylen- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können,

30 A<sup>c</sup> eine Bindung,

- 177 -

E<sup>c</sup> eine über zwei Kohlenstoffatome gebundene 5-gliedrige Heteroarylengruppe, die

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

oder eine Pyridinylen-, Pyridazinylen- oder Pyrimidinylengruppe,

wobei die vorstehend genannten 5- und 6-gliedrigen Heteroarylenreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Acetylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können, bedeutet,

oder R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> zusammen eine n-Alkylen-Brücke mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen, in der

ein Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und

eine -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gruppe durch eine gegebenenfalls durch eine Phenyl- oder Benzylgruppe substituierte 1,2-verknüpfte Phenylengruppe ersetzt sein kann, wobei

die Phenyloxy- oder Benzylgruppe im aromatischen Teil und die Phenylengruppe unabhängig voneinander durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Acetylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

oder das Kohlenstoffatom in Position 3 einer n-Pentylengruppe durch eine terminal durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Acetylamino- oder N-(Methyl)-acetylaminogruppe oder eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino- gruppe substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe monosubstituiert oder durch eine Phenyl- gruppe und eine Cyanogruppe disubstituiert sein kann,

bedeuten, wobei die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Phenylgruppen, sofern nichts anderes erwähnt wurde, durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, durch eine Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Trifluormethoxy-, Phenyl-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Acetylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Alkylteile mit mehr als zwei Kohlenstoffatomen geradkettig oder verzweigt sein können, soweit nichts anderes erwähnt wurde,

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein können oder/und

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können,

- 179 -

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

5 5. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

X<sub>1</sub> die Gruppe CR<sup>1</sup>,

X<sub>2</sub> die Gruppe CR<sup>2</sup>,

10

X<sub>3</sub> die Gruppe CR<sup>3</sup> und

X<sub>4</sub> die Gruppe CR<sup>4</sup>,

15

wobei R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils ein Wasserstoffatom oder

eine der Gruppen R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe oder eine Trifluormethylgruppe darstellen und die restlichen der Gruppen R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten,

20

A<sup>a</sup> eine Bindung, ein Sauerstoffatom, eine -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -NH-, oder -N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-Gruppe,

wobei ein Stickstoffatom der Gruppe A<sup>a</sup> nicht mit einem Stickstoffatom einer 5-gliedrigen Heteroarylgruppe der Gruppe R<sup>a</sup> verknüpft ist,

25

R<sup>a</sup> eine Phenyl-, 2-Pyridinyl-, 3-Pyridinyl- oder 4-Pyridinylgruppe,

eine 1-Pyrrolyl-, 2-Pyrrolyl-, 3-Pyrrolyl-, 2-Thienyl- oder 3-Thienylgruppe,

30

wobei das Stickstoffatom der Pyrrolylgruppe durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert sein kann und die Phenylgruppe sowie die vorstehend genannten

- 180 -

heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein können,

5 eine Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe

R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom,

10 **Het** eine 2,4-verknüpfte Pyrrolylen- oder Imidazolylengruppe, die jeweils über die Position 2 an die benachbarte Carbonylgruppe der Formel I gebunden sind und die

an einem Stickstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert sind und im Kohlenstoffgerüst durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe oder eine Trifluormethylgruppe substituiert sein können,

15

R<sup>6</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

20 R<sup>7</sup> die Gruppe R<sup>d</sup>-CH<sub>2</sub>- oder R<sup>d</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, in denen ein Wasserstoffatom der Methylengruppe in Position 1 durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe oder eine Cyclopropylgruppe ersetzt sein kann und in denen

R<sup>d</sup> eine Phenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, 2-Pyridinyl-, 3-Pyridinyl-, 4-Pyridinyl-, 2-Pyrimidinyl- oder 5-Pyrimidinylgruppe,

25 wobei die Phenylgruppe sowie die vorstehend genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy- oder Fluormethoxygruppe substituiert sein können,

30 bedeutet,

- 181 -

eine Phenyl-C $\equiv$ C-CH<sub>2</sub>-Gruppe, in der ein Wasserstoffatom der Methylengruppe in Position 1 durch eine Methylgruppe ersetzt sein kann und davon unabhängig der Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl- oder Phenylgruppe substituiert sein kann,

5

die Gruppe R<sup>b</sup>-A<sup>b</sup>-E<sup>b</sup>-CH<sub>2</sub>-, in der ein Wasserstoffatom der Methylengruppe in Position 1 durch eine Methylgruppe ersetzt sein kann und in der

10 R<sup>b</sup> eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Methoxy-, Carboxy- oder Methoxycarbonylgruppe substituierte Phenylgruppe,

15 eine über ein Kohlenstoffatom oder, sofern A<sup>b</sup> eine Bindung darstellt, auch über ein Stickstoffatom gebundene Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Oxadiazol- oder Thiadiazolylgruppe, in denen ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

20 eine 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl-, 4-Pyridyl-, Pyrazinyl-, 2-Pyrimidinyl-, 4-Pyrimidinyl-, 5-Pyrimidinyl-, 3-Pyridazinyl- oder 4-Pyridazinylgruppe,

25 wobei die vorstehend genannten 5- und 6-gliedrigen Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino- oder Acetylaminogruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe und einen Substituenten ausgewählt aus Fluor, Chlor, Brom, C<sub>1-3</sub>-Alkyl, Trifluormethyl, Phenyl, auch disubstituiert sein können,

30

eine C<sub>5-6</sub>-Cycloalkylgruppe, wobei

- 182 -

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in 3-Stellung der Cyclopentylgruppe oder in 4-Stellung der Cyclohexylgruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentylen- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können,

5 oder eine 5- bis 6-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einem gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe substituierten Phenylring kondensiert sein kann oder

10

ein Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann oder/und

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in Position 3 der 5-gliedrigen oder in Position 4 der 6-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentylen- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können,

15

A<sup>b</sup> eine Bindung, eine -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -O-CH<sub>2</sub>-, -NH-CO- oder -CO-NH-Gruppe,

in denen ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom jeweils durch eine Methylgruppe ersetzt sein kann,

20

E<sup>b</sup> eine 1,4-verknüpfte, gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy- oder Trifluormethoxygruppe substituierte Phenylengruppe bedeuten, oder

25

die Gruppe R<sup>c</sup>-A<sup>c</sup>-E<sup>c</sup>-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, in der

R<sup>c</sup> eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Methoxy-, Carboxy- oder Methoxycarbonylgruppe substituierte Phenylgruppe,

30

A<sup>c</sup> eine Bindung,

E<sup>c</sup> eine über zwei Kohlenstoffatome in den relativen Positionen 1,3 gebundene Pyrrolylen-, Pyrazolylen-, Imidazolylen-, Oxazolylen-, Isoxazolylen-, Thiazolylen-, Isothiazolylen-, [1,3,4]-Oxadiazolen- oder [1,3,4]-Thiadiazolengruppe, in denen  
5 ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

oder eine 1,4-verknüpfte Pyridinylen-, Pyridazinylen- oder Pyrimidinylengruppe,

10 wobei die vorstehend genannten 5- und 6-gliedrigen Heteroarylenreste im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können, bedeutet,

15 darstellen, wobei die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Alkylteile mit mehr als zwei Kohlenstoffatomen geradkettig oder verzweigt sein können, soweit nichts anderes erwähnt wurde,

20 die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein können oder/und

25 die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.



6. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(a) N-[3-(Biphenyl-4-yl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,

(b) N-[4-(1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,

(c) N-[4-(1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,

(d) N-[4-(6-Methylpyridazin-3-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,

(e) N-(4'-Hydroxybiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,

(f) N-[4-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenylmethyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,

(g) N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)methyl-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,

(h) N-[3-(4-Isopropylphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureamid,

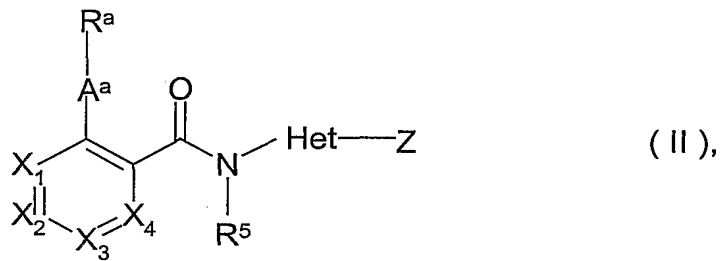
(i) N-[3-(4-Biphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid und

(j) N-[3-(4-Trifluormethylphenyl)-prop-2-ynyl]-4-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-1-methyl-imidazol-2-carbonsäureamid,

sowie deren Salze.

- 5     7. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6.
- 10    8. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 oder ein Salz gemäß Anspruch 7 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.
- 15    9. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 oder eines Salzes gemäß Anspruch 7 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer senkenden Wirkung auf die Plasmaspiegel der atherogenen Lipoproteine.
- 20    10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 oder ein Salz gemäß Anspruch 7 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.
- 25    11. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß
- a. eine Verbindung der allgemeinen Formel

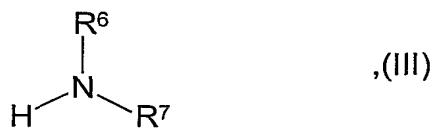
- 186 -



in der

$X_1$  bis  $X_4$ ,  $R^a$ ,  $A^a$ ,  $R^5$  und Het wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und Z eine  
 5 Carboxygruppe oder ein reaktives Derivat einer Carboxygruppe darstellt,

mit einem Amin der allgemeinen Formel



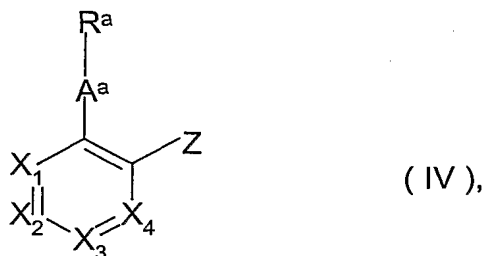
10

in der

$R^6$  und  $R^7$  wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, umgesetzt wird oder

b. eine Verbindung der allgemeinen Formel

15



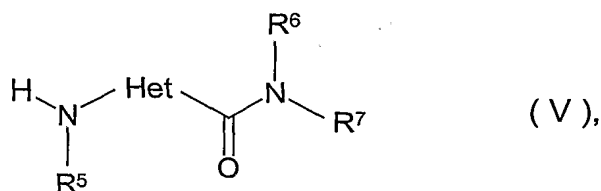
in der

$X_1$  bis  $X_4$ ,  $R^a$  und  $A^a$  wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und Z eine  
 20 Carboxygruppe oder ein reaktives Derivat einer Carboxygruppe darstellt,

20

mit einem Amin der allgemeinen Formel

- 187 -



in der

$\text{R}^5$  bis  $\text{R}^7$  und Het wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, umgesetzt wird und

5

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, mittels Acylierung oder Sulfonylierung in eine entsprechende Acyl- oder Sulfonylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

10

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

15

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, mittels Veresterung in einen entsprechenden Ester der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

20

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxy- oder Estergruppe enthält, mittels Amidierung in ein entsprechendes Amid der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

25

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine olefinische Doppelbindung oder eine C-C-Dreifachbindung enthält, mittels katalytischer Hydrierung in eine entsprechende Alkyl- oder Alkylenverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

erforderlichenfalls ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

- 188 -

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

- 5 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/07215

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/4025 A61K31/427 C07D207/34 C07D405/12 C07D401/12  
C07D403/12 C07D233/90 C07D417/12 C07D277/46 C07D213/82  
C07D491/10 A61K31/4178

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 197 54 796 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 17 June 1999 (1999-06-17) abstract claims examples ---	1-11
P,A	DE 100 33 337 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 17 January 2002 (2002-01-17) abstract claims examples ---	1-11
A	DE 199 33 926 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 25 January 2001 (2001-01-25) abstract claims -----	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 August 2002

Date of mailing of the international search report

03/09/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stix-Malaun, E

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/07215

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19754796	A	17-06-1999	DE 19754796 A1	17-06-1999
			AU 1759499 A	28-06-1999
			BG 104500 A	30-03-2001
			BR 9813495 A	10-10-2000
			CA 2309388 A1	17-06-1999
			CN 1281434 T	24-01-2001
			EE 200000342 A	15-08-2001
			WO 9929669 A1	17-06-1999
			EP 1060162 A1	20-12-2000
			HR 20000377 A1	31-12-2000
			HU 0100335 A2	30-07-2001
			JP 2001525397 T	11-12-2001
			NO 20002967 A	09-08-2000
			PL 341060 A1	26-03-2001
			SK 8612000 A3	07-11-2000
			TR 200001635 T2	21-11-2000
			ZA 9811262 A	09-06-2000
DE 10033337	A	17-01-2002	DE 10033337 A1	17-01-2002
			AU 6758301 A	21-01-2002
			WO 0204403 A1	17-01-2002
			US 2002032238 A1	14-03-2002
DE 19933926	A	25-01-2001	DE 19933926 A1	25-01-2001
			AU 6434600 A	05-02-2001
			WO 0105762 A2	25-01-2001
			EP 1202969 A2	08-05-2002

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/07215

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/4025 A61K31/427 C07D207/34 C07D405/12 C07D401/12  
C07D403/12 C07D233/90 C07D417/12 C07D277/46 C07D213/82  
C07D491/10 A61K31/4178

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 197 54 796 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 17. Juni 1999 (1999-06-17) Zusammenfassung Ansprüche Beispiele	1-11
P, A	DE 100 33 337 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 17. Januar 2002 (2002-01-17) Zusammenfassung Ansprüche Beispiele	1-11
A	DE 199 33 926 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 25. Januar 2001 (2001-01-25) Zusammenfassung Ansprüche	1-11

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

27. August 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

03/09/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stix-Malaun, E



# INTERNATIONAL RESEARCH REPORT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/07215

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19754796 A	17-06-1999	DE 19754796 A1	17-06-1999
		AU 1759499 A	28-06-1999
		BG 104500 A	30-03-2001
		BR 9813495 A	10-10-2000
		CA 2309388 A1	17-06-1999
		CN 1281434 T	24-01-2001
		EE 200000342 A	15-08-2001
		WO 9929669 A1	17-06-1999
		EP 1060162 A1	20-12-2000
		HR 20000377 A1	31-12-2000
		HU 0100335 A2	30-07-2001
		JP 2001525397 T	11-12-2001
		NO 20002967 A	09-08-2000
		PL 341060 A1	26-03-2001
		SK 8612000 A3	07-11-2000
		TR 200001635 T2	21-11-2000
		ZA 9811262 A	09-06-2000
DE 10033337 A	17-01-2002	DE 10033337 A1	17-01-2002
		AU 6758301 A	21-01-2002
		WO 0204403 A1	17-01-2002
		US 2002032238 A1	14-03-2002
DE 19933926 A	25-01-2001	DE 19933926 A1	25-01-2001
		AU 6434600 A	05-02-2001
		WO 0105762 A2	25-01-2001
		EP 1202969 A2	08-05-2002